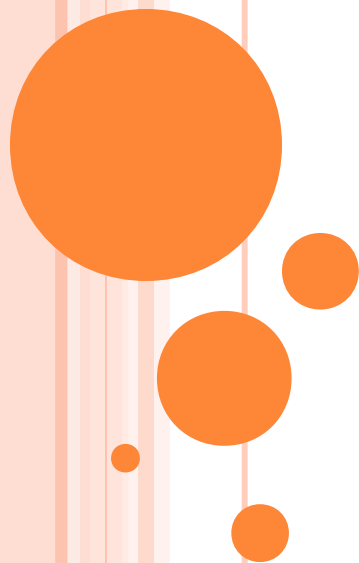


PULMONARY EMBOLUS

Prof. Dr. Şahin ASLAN

*Ataturk University Medical Faculty,
Department of Emergency Medicine*

April-2013-Skopje



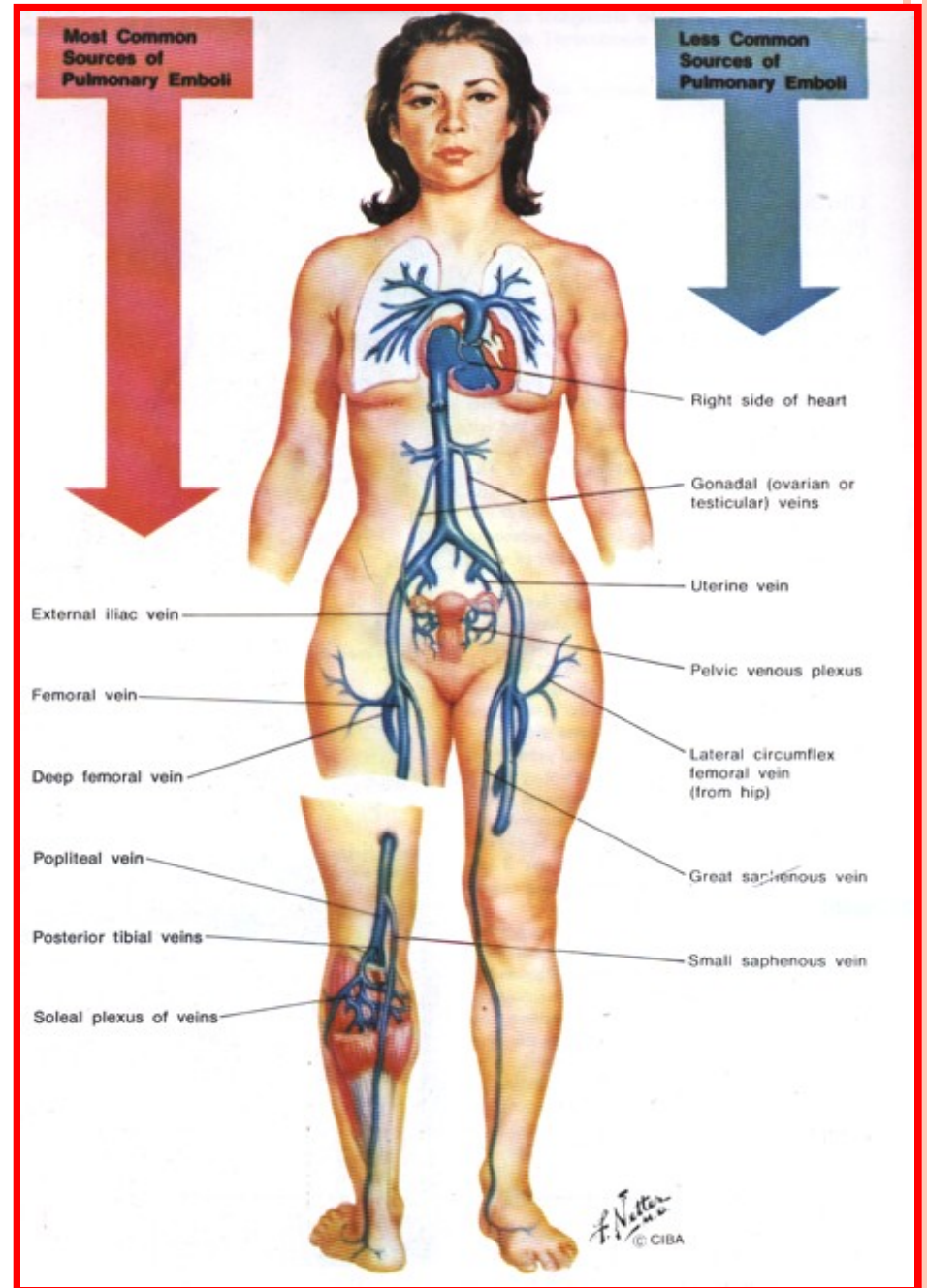
- Sık karşılaşılan kardiyovasküler **acil durum**
- Akut gelişen **yaşamı tehdit eden**, ama potansiyel olarak geri dönüşümlü bir tablo
- Özgün bir tablo ile ortaya çıkmadığı için tanının konması zor
- **Erken tedavinin** son derece etkili olması **erken tanının** konması açısından çok önemli
- **AMAÇ**: tıkanmış pulmoner arterlerden **akımın yeniden sağlanması** ve ölümcül olan erken **nükslerin önlenmesi**
- Common cardiovascular **emergency**
- Acute **life-threatening**, but potentially reversible illness
- As there is no specific symptom, it is hard to put the diagnose
- **As early therapy** is highly effective, **early diagnose** is important as well
- **AIM**: to restore flowing of blood from pulmonary arteries again and prevention of early fatal recurrences



DESCRIPTOIN

A clinic situation happens as a result of obstruction by a partial or complete thrombi of pulmonary artery or one of its branches

Pulmoner arter ya da dallarından birinin herhangi bir trombüs tarafından kısmi ya da tam olarak tıkanması sonucu oluşan klinik tablo



◦ EPİDEMİYOLOJİ

- Yıllık insidans 1/1000
- 20 yıllık bir çalışmada
 - otopsilerde %1.5 PE nedenli ölüm

Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV.
Pulmonaryembolism mortality in the United States
1979 -1998: an analysis using multiple cause mortality
data. Arch Intern Med. 2003;163:171.1

- 80 yaş, 45 yaşa göre 10 kat artış

Sariosmanoğlu ON, Uğurlu ŞB, Çomaklı H, Hazan E.Derin
Ven Trombozu Başvurularında Mevsimsel Dağılım Var mıdır?
DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2008;22:15-8

◦ EPIDEMIOLOGY

- Annual insidance 1/1000
- In a prospective analysis lasted for 20 years
 - The reason of death in autopsy series are PE in 1.5 %

Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV.
Pulmonaryembolism mortality in the United States
1979 -1998: an analysis using multiple cause mortality
data. Arch Intern Med. 2003;163:171.1

- Age 80 years has x10 higher insidance than 45 years

Sariosmanoğlu ON, Uğurlu ŞB, Çomaklı H, Hazan E.Derin
Ven Trombozu Başvurularında Mevsimsel Dağılım Var mıdır?
DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2008;22:15-8



◦ EPİDEMİYOLOJİ

◦ Hastanedeki ölümlerin %10 sebebi PE

Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. Semin Hematol 2007; 44: 62-9

◦ Tedavisiz PE mortalitesi %25-30

- tedavi edilenlerde mortalite **%2-8**

◦ Tedavi sonrası nüks %5-23

- En çok nüks tedavi sonrası 6-12 aydır
- Kanser ve kalıtsal trombofili = yüksek nüks

◦ EPIDEMIOLOGY

◦ 10% of hospital mortality is due to PE

Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. Semin Hematol 2007; 44: 62-9

◦ Mortality of PE without therapy is 25-30%

Mortality with therapy is **2-8%**

◦ Recurrence rate after therapy is 5-23%

- Higher recurrence rate 6-12 months after therapy
- Higher recurrence after cancer and inherited thrombophilia



PE SEBEBİ; %75-90'I DVT (DVT: %75 PROXİMAL VENLER) REASON OF PE; DVT in 75-90%(DVT: PROXİMAL VEINS in %75)

- Damar yatağının tıkamasıyla birlikte
 - ölü boşluk ventilasyonu,
 - bronkokonstriksiyon,
 - (histamin-serotonin gibi mediatörlerin salınımına bağlı olarak terminal bronşiollerde)
 - ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği,
 - difüzyon azalması ve şant sonucu = **HİPOKSEMİ**
- Perfüzyonu bozulan segmentte
 - takipneye bağlı hipokapni ve
 - azalmış sürfaktan nedeniyle
 - 24-48 saat içerisinde **ÇİZGİSEL ATELEKTAZİ**
- Vascular occlusion leads to
 - Dead space ventiltion,
 - bronchoconstriction,
 - (Depending on the release of mediators such as histamine-serotonin in the terminal bronchioles)
 - Ventilation/ perfusion mismatch (V/Q),
 - Due to reduction in diffusion and shunt = **HİPOXEMIA**
- In the segment with impaired perfusion
 - hypocapnia due to tachypnea and
 - due to decreased surfactant
 - **LINEAR ATELECTASIS** within 24-48 hours



PATOGENESIS

- Damar yatağının >%50 tıkanmış; masif embolide:

- PAB > 40 mmHg akut sağ ventrikül dilatasyonu,
sistolik disfonksiyonu
kardiyovasküler kollaps
(sistemik hipotansiyon, şok)

- 1-2 gün içinde endojen trombolitik sistem aktive

rekanalizasyon(10-14 gün)
(Tam rekanalizeasyon = 4-8 hafta)

- PE ~%50 tam rezolüsyon
~%50 trombus organize (rezidüel trombus)
nadiren pulmoner hipertansiyon

- In massive embolus in which
vascular bed is obstructed >50%:

- PAP>40 mmHg
 - acute RV dilatation
 - Systolic dysfunction
 - Cardiovascular collapse
 - (systemic hypotension, shock)

- Endogenous thrombolytic system
activation in 1-2 days

- Recanalization (10-14 days)
- (Full recanalization = 4-8 weeks)

- In PE

- Approximately 50% full resolution
- Approximately 50% organized
thrombus
- Rarely pulmonary hypertension



PE TANI=KLİNİK ŞÜPHE

DIAGNOSIS OF PE=
CLINICAL SUSPICION

Semptom-bulgu

Risk faktörleri

○ Symptom-signs

○ Risk Factors



RİSK ±

Pulmoner embolizm nedeni % 90 DERİN VENÖZ TROMBÜS'tür

The reason of PE is Deep Vein Thrombus in 90%

WIRCHOW TRIADI

○ 1) STAZ

- İmmobilizasyon, genel anestezi, KKY, Kor pulmonale

○ 2) HİPERKOAGÜLASYON

- Malignansi, antikardiyolipin antikorları, östrojen kullanımı, trombositoz, DIC, protein C-S eksikliği, Faktör V Leiden

○ 3) DAMAR DUVARI HASARI

- Cerrahi, travma, kateter, vaskulit

○ WIRCHOW TRIAD

1. STASIS

2. HYPERKOAGULATION

3. VESSEL WALL INJURY



RISK FACTORS FOR PE

Genetic risk factors

- Antithrombin III deficiency
- Protein C deficiency
- Protein S deficiency
- Activated protein C resistance: (Factor V Leiden)
- Prothrombin G20210A mutation
- Hyperhomocysteinemia
- Increase in factor VIII
- Congenital disfibrinogenemia
- Anticardiolipin antibodies
- Plasminogen deficiency
- Factor VII deficiency
- Increase in Faktor IX

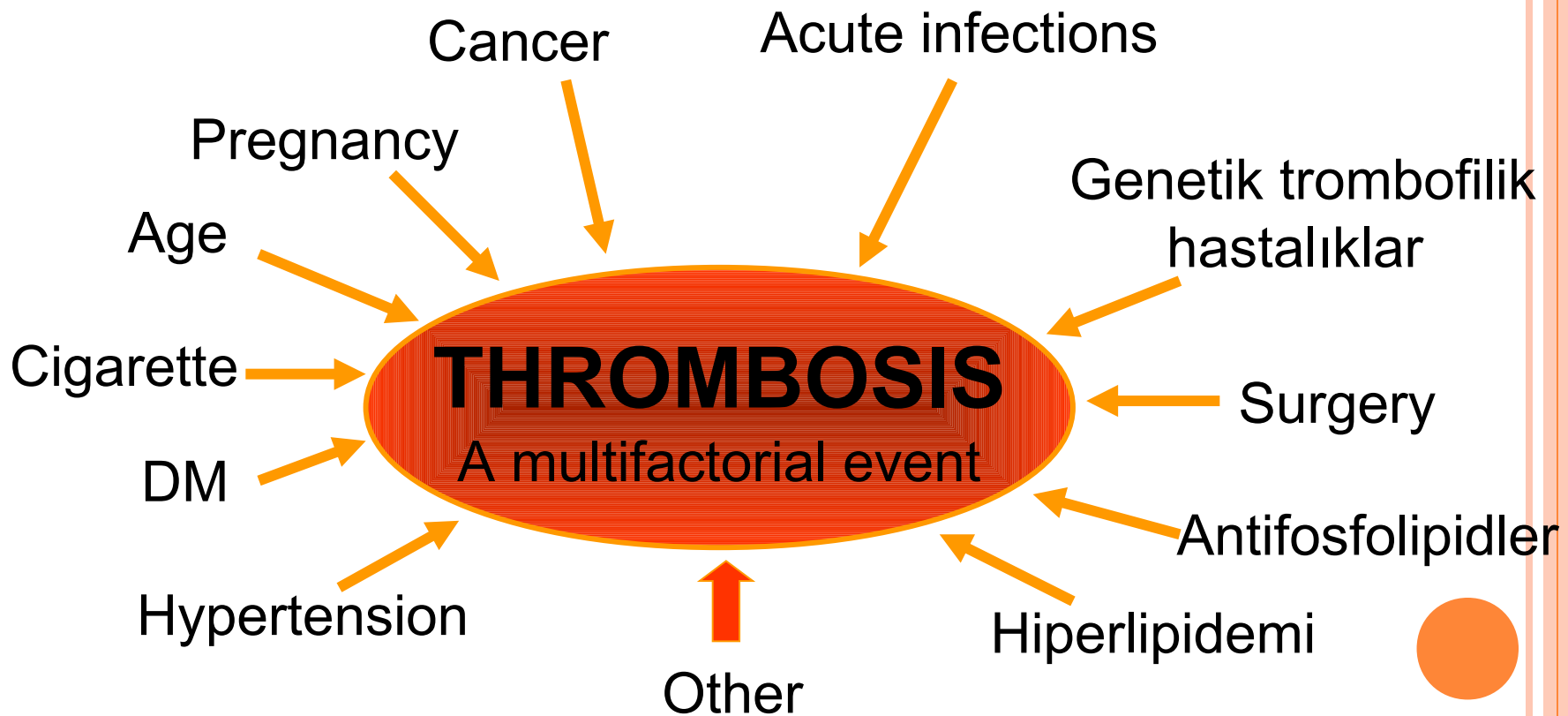
Acquired risk factors

- Trauma
- Obesity
- Long-term travel
- Use of oral contraceptives
- Pregnancy / Postpartum
- Immobilization
- advanced age
- Major surgery (Pelvis, abdomen)
- Cancer
- Congestive heart failure
- myocardial infarction
- nephrotic syndrome
- Stroke
- Hormone replacement therapy
- Chemotherapy
- Central venous catheter
- Spinal cord injury
- Polycythemia Vera



VTE ÇOK FAKTÖRÜN
ETKİLİ OLDUĞU BİR
HASTALIKTIR

VTE IS A DISEASE THAT
MULTIPLE FACTORS ARE
EFFECTIVE



PE SEMPTOM VE KLİNİK BULGULAR

SYMPTOMS AND FINDINGS OF PE

Semptomlar/ Symptoms

- Dyspne
- Chest pain
- Hemoptysis
- Palpitation
- Retrosternal chest pain
- Syncope / presyncope

Bulgular / Findings

- Tachypnea ($>20/\text{dk}$)
- Tachycardia ($>100/\text{dk}$)
- Crackles
- Signs of DVT
- Fever ($>38^{\circ}\text{C}$)
- Gallop rhythm



PE SKORLAMALARI

Wells (Canadian) clinical prediction score

<u>Finding</u>	<u>Score</u>
The presence of signs and symptoms of DVT	3.0
Alternative diagnosis less likely	3.0
Tachycardia (>100/dk)	1.5
Immobilization in the last 4 weeks or history of surgery	1.5
History of Previous DVT or PE	1.5
Hemoptysis	1.0
<u>Cancer</u>	<u>1.0</u>

Total score: <2.0 puan : Low clinical probability
2.0- 6.0 puan : Medium clinical probability
>6.0 puan : High clinical probability

or ≤4 puan: clinical probability of PE is low
 >4 puan: clinical probability of PE is high

Scores for PE

Modified Geneva score

<u>Bulgu</u>	<u>Puan</u>
Heart rate: >95/min	5
Leg pain with palpation or unilateral leg edema-swelling	4
Heart rate: 75-94/min	3
Previous history of DVT or PE	3
One-sided pain in the lower extremity	3
History of surgery or extremity fracture within a week	2
The presence of active cancer	2
Hemoptysis	2
<u>Age > 65 years</u>	<u>1</u>

0-3 puan : Low probability

4-10 puan: medium probability

≥11 puan : high probability



KLİNİK TABLO ?

Yüksek riskli hasta

- Masif emboli

Orta ve düşük riskli hasta

- Submasif emboli
 - Komplike olmayan
 - Konjestif atelektazi veya infarktüs
- Atipik emboli ***non masif**

TABLE OF CLINICAL?

High-risk patients

- Massive embolus

Medium and low-risk patients

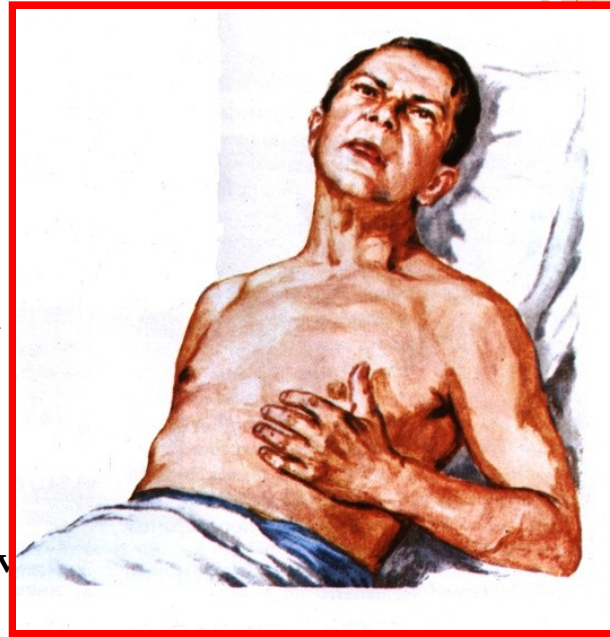
- Submassive embolus
 - Uncomplicated
 - Congestive atelectasis or infarction
- Atypical **non-massive** embolism *



MASİF EMBOLİ

Mortalite
%30-50

- Tüm embolilerin < % 5'i
- Ani gelişen ciddi nefes darlığı ve akut sağ vent. yetersizliği
- Senkop ve retrosternal ağrı
- Taşikardi, taşipne, hipotansiyon, pulmoner hipertansiyon ve yetersizliği bulguları



**HYPOTENSION-SHOCK-CARDIOPULMONARY ARREST
+
RIGHT VENTRICULAR FAILURE**

- < 5% of all embolus
- Sudden onset of severe shortness of breath and signs of acute RV failure
- Syncope ve retrosternal pain
- Taşikardi, taşipne, hipotansiyon, pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül yetersizliği bulguları



SUBMASİF EMBOLİ(KOMPLİKE/KOMPLİKE OLMAYAN)

- Tüm embolilerin ~ % 25'i
- Ani dispne, takipne, hipoksemi
- Radyoloji
 - Komplike olmayan (-)
 - Komplike olan;
 - Konjestif atelektazi veya infarktüs (+)

Mortalite
% 4-16

SİSTEMİK TANSİYON NORMAL

EKO'da SAĞ VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU

- ~25% of all embolus
- Ani dispne, takipne, hipoksemi
- Radyoloji
 - Komplike olmayan (-)
 - Komplike olan;
 - Congestive atelectasis or infarct (+)



***ATİPİK KLİNİK TABLO *non-masif**

Mortalite
% 0-1

- Açıklanamayan
 - Ateş, konfüzyon, wheezing, tedaviye refrakter sol kalp yetersizliği
Subakut dispne
- Fizik muayene; taşiaritmi, progresif kalp yetersizliği bulguları
- Radyolojik bulgu yok

SİSTEMİK TANSİYON NORMAL

SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONLARI NORMAL

- Unexplained
 - Fever, confusion, wheezing, left heart failure refractory to therapy
Subacute dyspne
- Physical examination; tachyarrhythmias, progressive signs of heart failure
- No radiologic sign

PE TANI

- Spesifik klinik tablo ve Fizik Muayene bulgusu YOK
- AC grafi
- EKG
- AKG
- D-dimer
- EKO
- Spiral BT Anjiyografi
- Akc Sintigrafisi
- Alt ekstremité venöz dopler USG
- MRG
- No specific clinic and Physical Examination
- PA chest x-ray
- ECG
- ABG
- D-dimer
- Echo
- Spiral CT Angiography
- Lung scintigraphy
- Doppler vein USG of lower extremities
- MRI



AKC GRAFİSİ / CHEST X-RAY

Dispne ve göğüs ağrısının diğer nedenlerini dışlamak açısından önemlidir

- PE için özgün değil

It is important to exclude other causes of dyspnea and chest pain

Not specific for PE



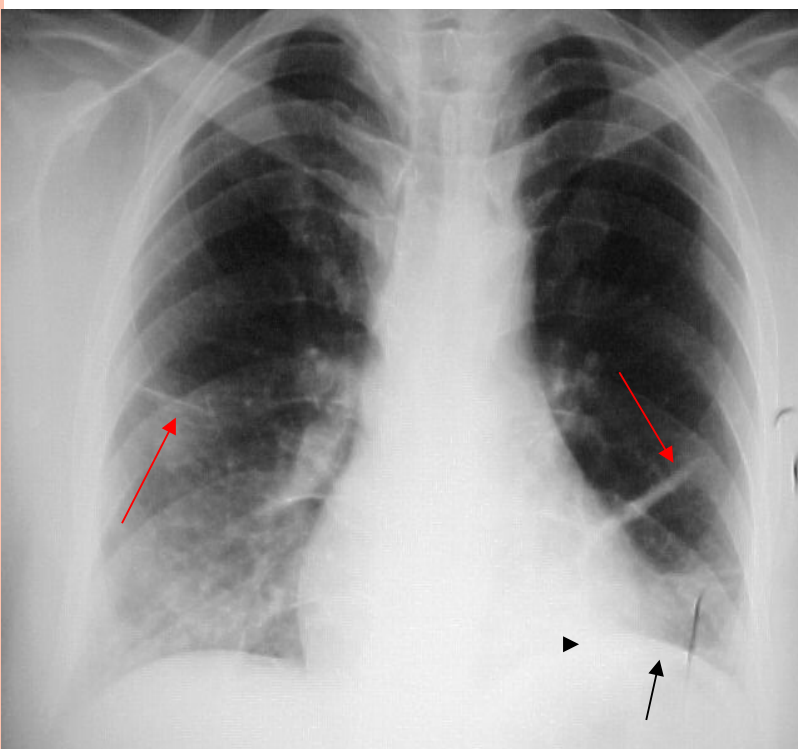


Table 1
Radiographic abnormalities associated with acute PE

Abnormalities	%
Cardiac enlargement	27
Pleural effusion	23
Elevated hemidiaphragm	20
Pulmonary artery enlargement	19
Atelectasis	18
Infiltrate	17
Pulmonary congestion	14
Oligemia	8
Pulmonary infarction	5
Overinflation	5

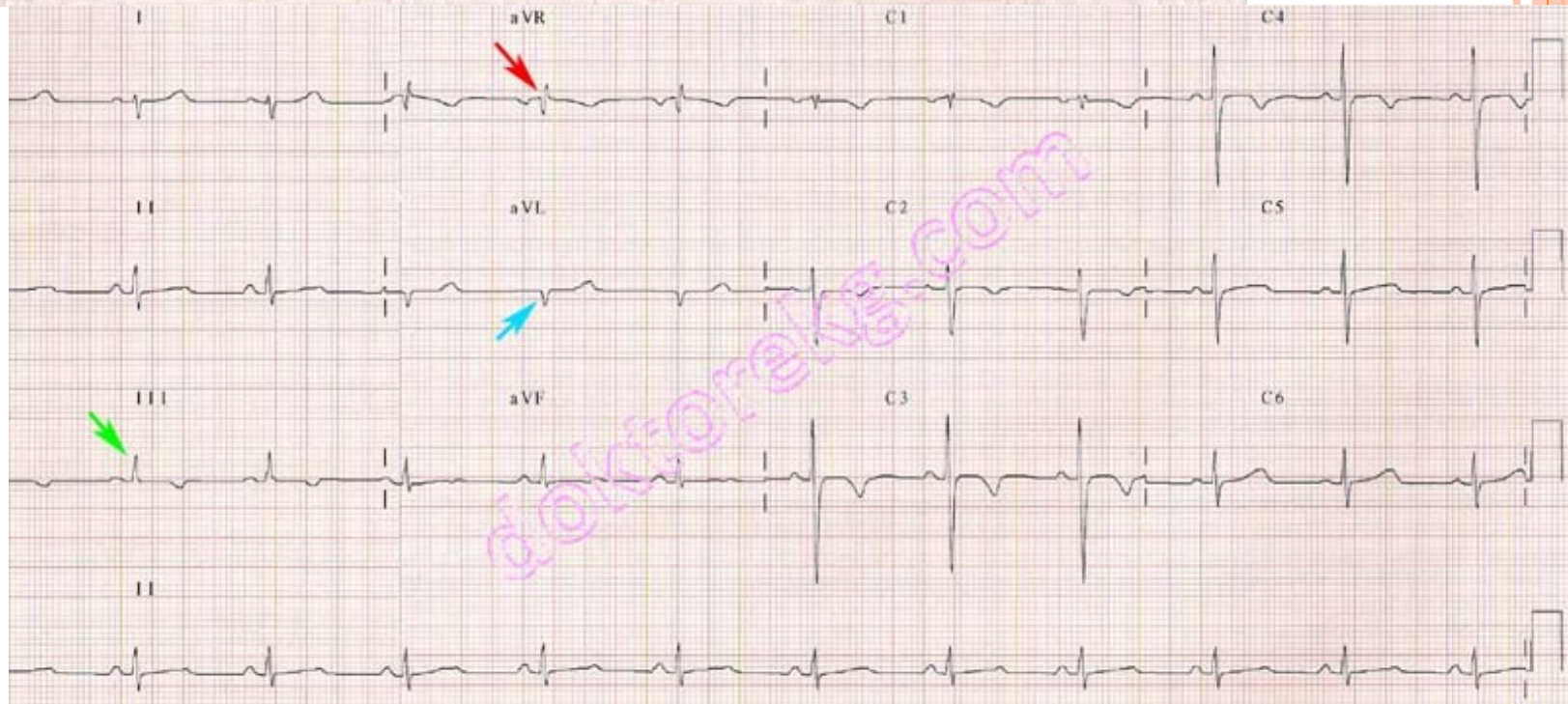




- EKG
- PE özgün değil
 - Sinüs taşikardisi
 - Atrial ekstrasistol
 - Atrial fibrilasyon (yeni gelişen)
 - Komplet veya inkomplet Sağ dal bloğu
 - Akut sağ ventrikül disfonksiyonu örneği ($S_1Q_3T_3$)
 - DIII ve aVF'de Q dalgası
 - V1'de QR
 - Sağ aks sapması
 - Sağ ventrikül yüklenme bulguları:
 - V1'den V3 ya da V4'e kadar T dalgasında negatifleşme, V5'de S dalgası, sağ dal bloğu
 - V4-6'da ST çökmesi, V1, aVR ve DIII'de ST yükselmesi

- ECG
- Not specific for PE
- Sinus tachycardia
- Atrial extrasystoles
- Atrial fibrillation (new onset)
- Complete or incomplete RBBB
- Acute RV dysfunction ($S_1Q_3T_3$)
- Q wave in DIII and aVF
- QR in V1
- Right axis deviation
- Signs of right ventricular overload:
 - T negativity in V1-V4, S wave in V5, RBBB
 - ST depression in V4-6, ST elevation in V1, aVR and DIII





ARTER KAN GAZLARI GASES

- Normal değerler Pulmoner emboliyi ekarte ettirmez !
- Anormal değerler kanıtlamaz !
- Altta yatan hastalık varlığında !
 - Hipoksemi
 - Hipokapni
 - Solunumsal alkaloz
- Alveoloarteryal gradient hesaplanması !

*Hasta başı $P(A-a)$
gradient hesaplaması=
 $149-(PaO_2+PCO_2)$*

Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artış
10-20 yaş arası normal değer 4-5mmHg
Her bir dekatta 4-5 mmHg artış (Yaş+4) / 4

Pulmoner vasküler yatakta şant oluşturan hastalıklarda artar

ARTERIAL BLOOD

- Normal values does not exclude pulmonary embolism!
- Abnormal values does not prove!
- In the case of underlying disease !
 - Hypoxemia
 - Hypocapnia
 - Respiratory alkalosis
- Calculation of the Alveoloarterial gradient!

$P(A-a) \text{ gradient} = 149-(PaO_2+PCO_2)$

The gradient is normally 4-5mmHg between the ages 10-20 years
With every decade, the increase is 4-5mmHg
(Age+4)/4

It increases with the illnesses that cause shunt in pulmonary vascular bed

○ Geçirilmiş PE veya DVT	+2
○ Kalp hızı > 100/dak	+1
○ Cerrahi girişim	+3
○ Yaş 60-79	+1
○ >80	+2
○ PaCO ₂ < 36 mmHg	+2
36-39 mmHg	+1
○ PaO ₂ < 49 mmHg	+4
49-60 mmHg	+3
61-70 mmHg	+2
72- 82 mmHg	+1
○ Atelektazi	+1
○ Tek taraflı diyafragma	+1



D- dimer

➤ VTE dışında **birçok durumda pozitif** (yanlış pozitif durumlar)
(infeksiyon, malignite, travma, cerrahi, ileri yaş, Sepsis, SVA, Bağ dokusu hastalığı gebelik-doğum, renal patoloji)

➤ Negatif prediktif değeri yüksek (**ELISA ile** > %95)

➤ Yanlış Normal D-dimer

- < 24 saat
- >10 gün
- Heparin tedavisi
- Latex, Tam kan

➤ VTE dışında **birçok durumda pozitif** (false positives)

(infection, malignity, trauma, surgery, extreme age, Sepsis, CVA, Connective tissue disease, pregnancy-delivery, renal pathology)

➤ Negative prediktivity is high (**ELISA** > %95)

➤ False Normal D-dimer levels

- < 24 h
- >10 days
- Heparinization
- Latex, Whole blood



D-dimer + klinik olasılık stratejisi

Strategy of D-dimer + clinical probability

Series	Clinical probability	Patients (n)	D-dimer <500 µg/L [n (%)]	3-month thromboembolic risk [% (95% CI)]
Vidas D-dimer ^{63,67,77–79}	Low or moderate ^a	3367	1184 (33%)	0.1 (0–0.5)
Tinaquant ^{67,80}	Low ^a	2071	857 (32%)	0.6 (0.2–1.4)
SimpliRED ⁶⁸	Low	930	437 (47%)	0.2 (0–1.3)

^aPE unlikely in reference 67.
CI = confidence interval.

Ayaktan hastaların yaklaşık % 30-50'si Yatan hastaların % 20'si dışlanır !

About 30-50% of outpatients and 20% of inpatients are excluded!

Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. JAMA 2006;295:172 – 179.

Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. N Engl J Med 2005;352:1760 – 1768.

Düşük klinik olasılık + Negatif D-dimer

Bu dışlama stratejisinin :

- Genç,
- Komorbiditesi bulunmayan,
- Önceden geçirilmiş VTE öyküsü olmayan,
- Semptomları kısa süreli olan

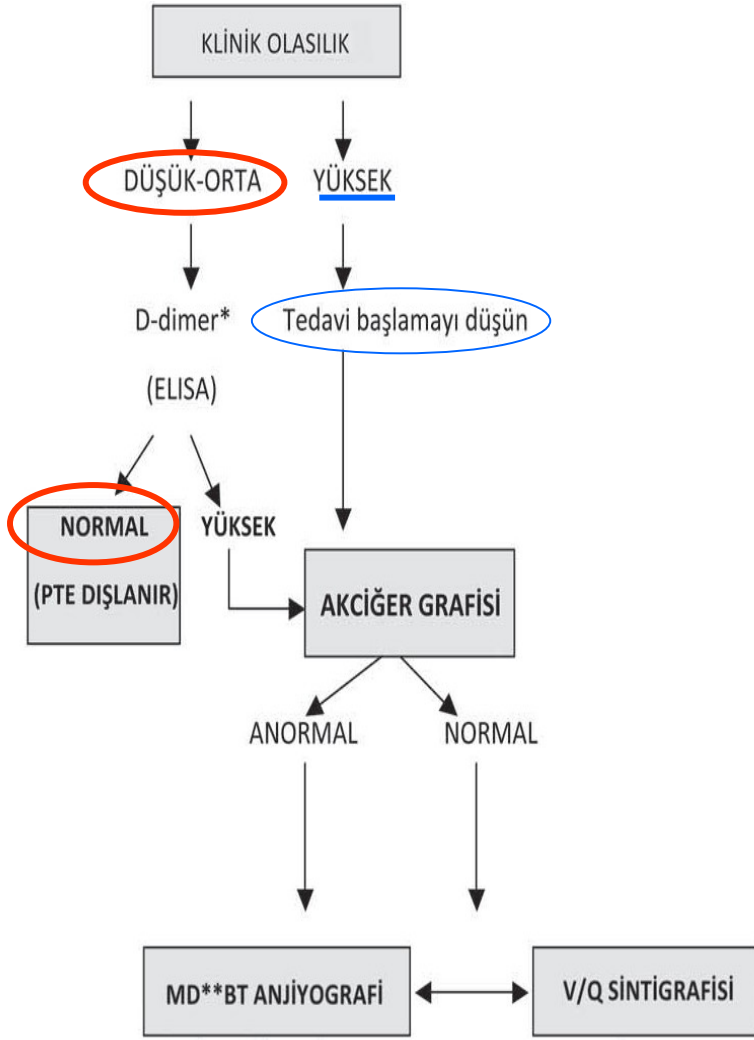
hastalarda etkinliği en güçlü !

This exclusion strategy is most efficient in patients with!:

- young,
- without comorbidity,
- without history of previous PE,
- with short-term symptoms



Türk Toraks Derneği
VTE Uzlaşı Raporu 2009



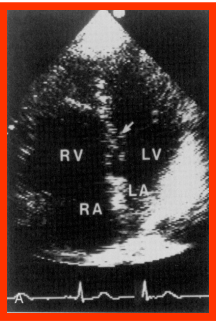
○ Sonuç;

- Ayaktan başvuran komorbiditesi olmayan düşük/orta klinik olasılıklı hastalarda D-dimer negatifliği PTE'nin dışlanması için kullanılır
- Yüksek klinik olasılıklı hastalarda D-dimer negatifliği PTE'yi dışlatamaz
- PTE yönünden yüksek riskli gruplarda (kanser, yoğun bakım hastası, ileri yaş hastanede yatanlarda) düşük serum D-dimer düzeyi, PTE'yi tek başına dışlayamaz (Negatif prediktif değer <80%)
- Düşük-orta klinik olasılıkta D-dimer negatifliği önemli

○ Results;

- Negative D-dimer is used to exclude PTE in outpatients without comorbidities and with low / moderate clinical probability
- Negative D-dimer in patients with a high clinical probability cannot exclude PTE
- Groups at high risk for PTE (cancer, intensive care unit, hospitalized patients with advanced age), low serum D-dimer level alone cannot exclude PTE (negative predictive value was <80%)
- In Low-to-moderate clinical probability, negative D-dimer is significant





EKOKARDİYOĞRAFI

Ayırıcı tanı / Differential diagnosis !

Distinguishes situations misdiagnosed as massive PE

- * Dissection of the aorta,
- * Pericardial tamponade
- * Cardiogenic shock
- * Acute valvular dysfunction

Right ventricular dilatation / hypokinesia

Transesophageal Echocardiography

Visible thrombus in the main pulmonary arteries and in the heart

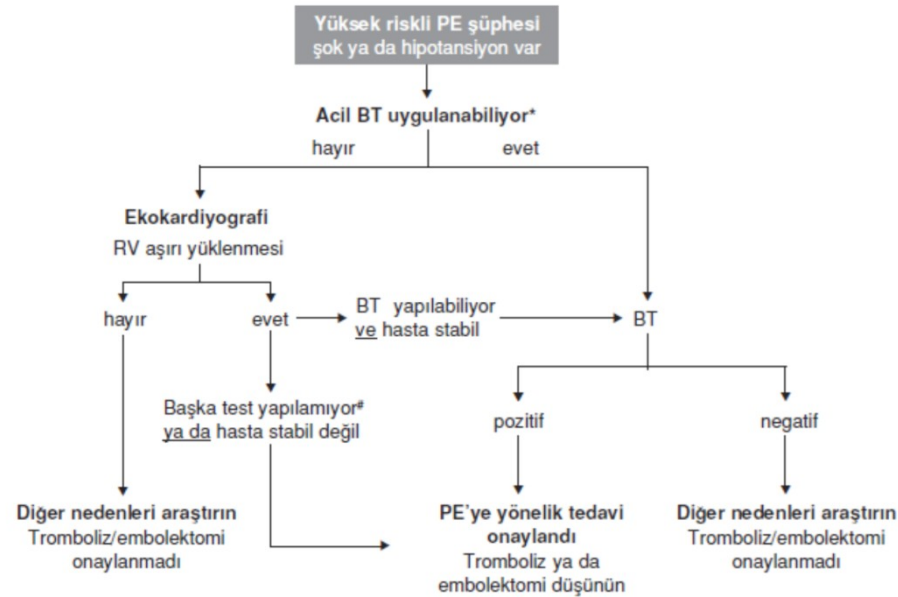
Masif PE ile karışabilen durumları ayırt eder

- * Aorta diseksiyonu,
- * Perikard tamponadı
- * Kardiyojenik şok
- * Akut kapak disfonksiyonu

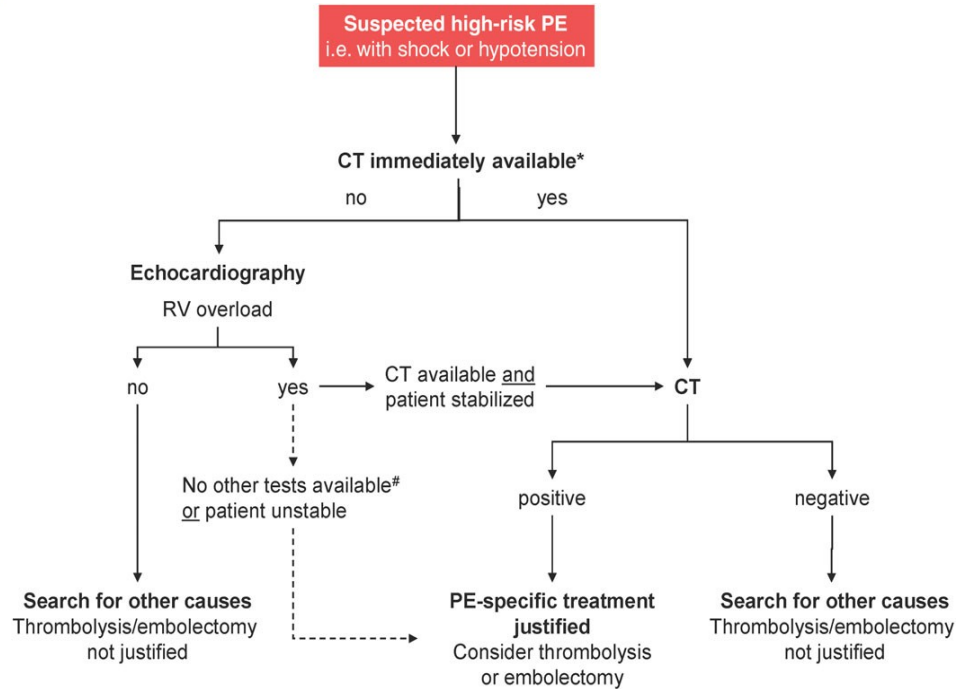
Sağ ventrikülde dilatasyon / hipokinezisi

Transözofagial Ekokardiyografi

Kalp içi ve Ana pulmoner arterlerde
trombüsün görülebilmesi



**Hipotansiyon ve şok için
başka neden ara**



HELICAL-BT

- Lobar, segmenter emboli tanısının da

Sensitivite %95.5 (64-100), Spesifite %97.6 (89-100)

- Subsegmenter ve daha periferik embolilerde yetersiz !

(Sensitivite % 36 ' ya kadar düşer)

- Düşük–orta olasılık: NPD:% 96-89, Yüksek olasılık: NPD:% 60

V/Q sintigrafiye üstün ancak kreatinin/radyasyon/alerji !

HELICAL-CT

- In the diagnosis of Lobar, segmentary embolism

Sensitivity 95.5% (64-100), Specificity 97.6% (89-100)

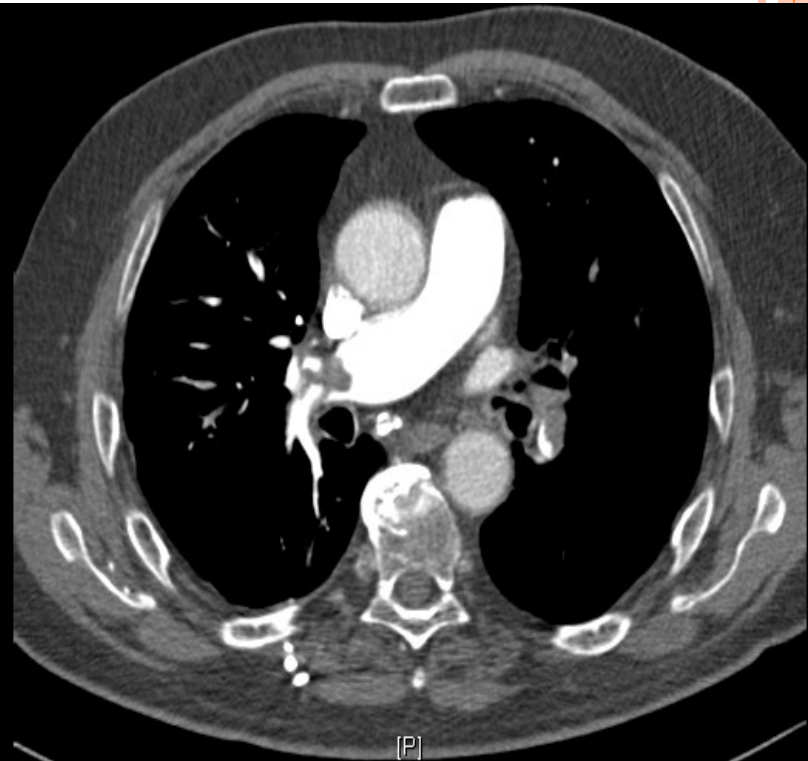
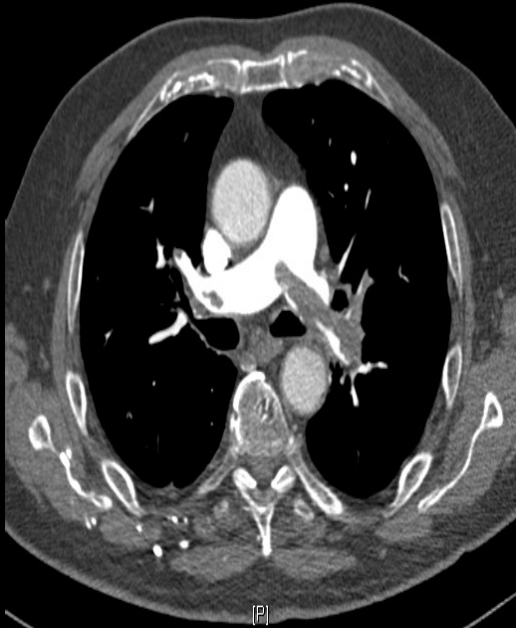
- Inadequate in the diagnosis of Subsegmenter and peripheral embolus!

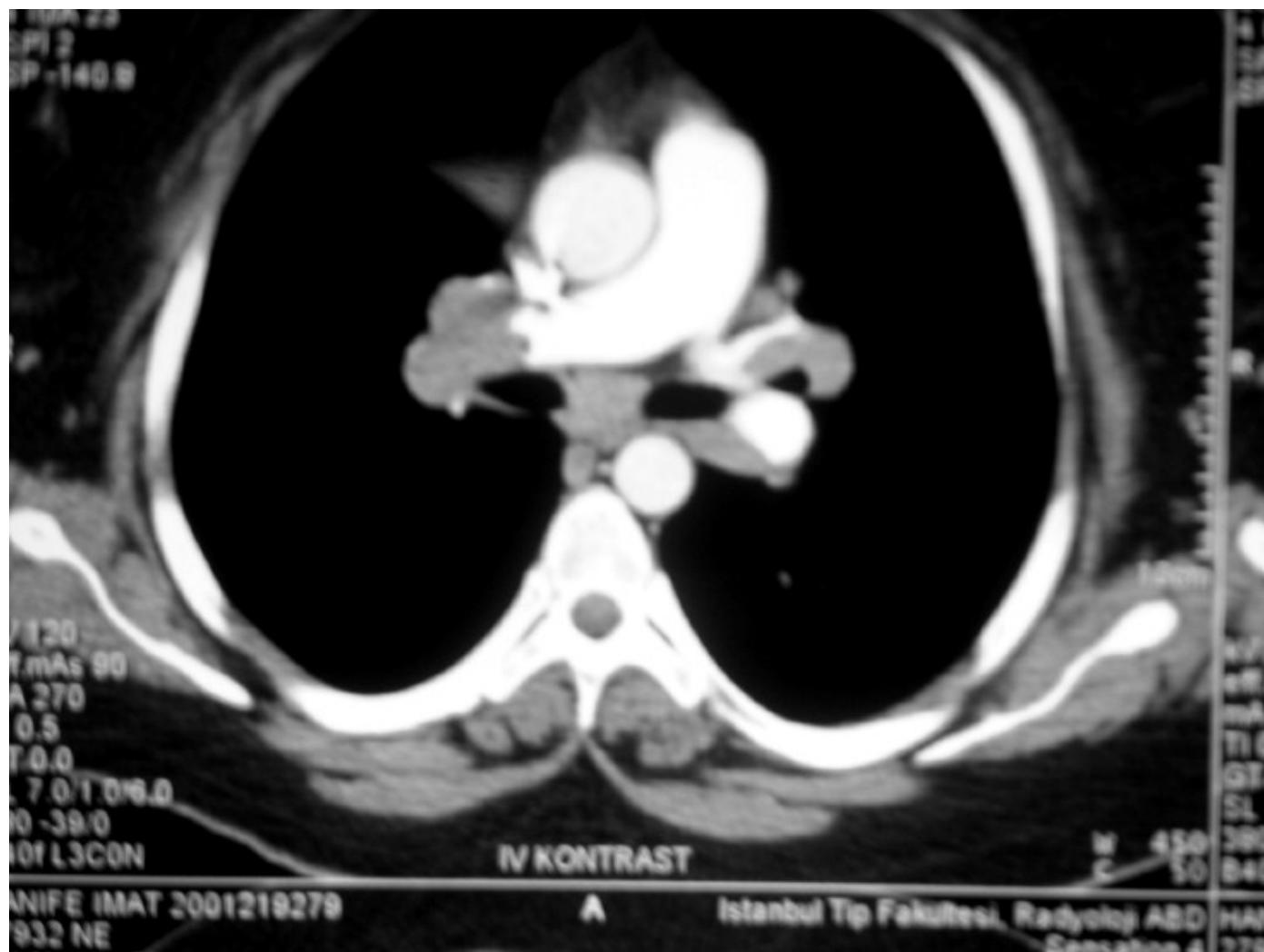
(Sensitivity is as low as 36%)

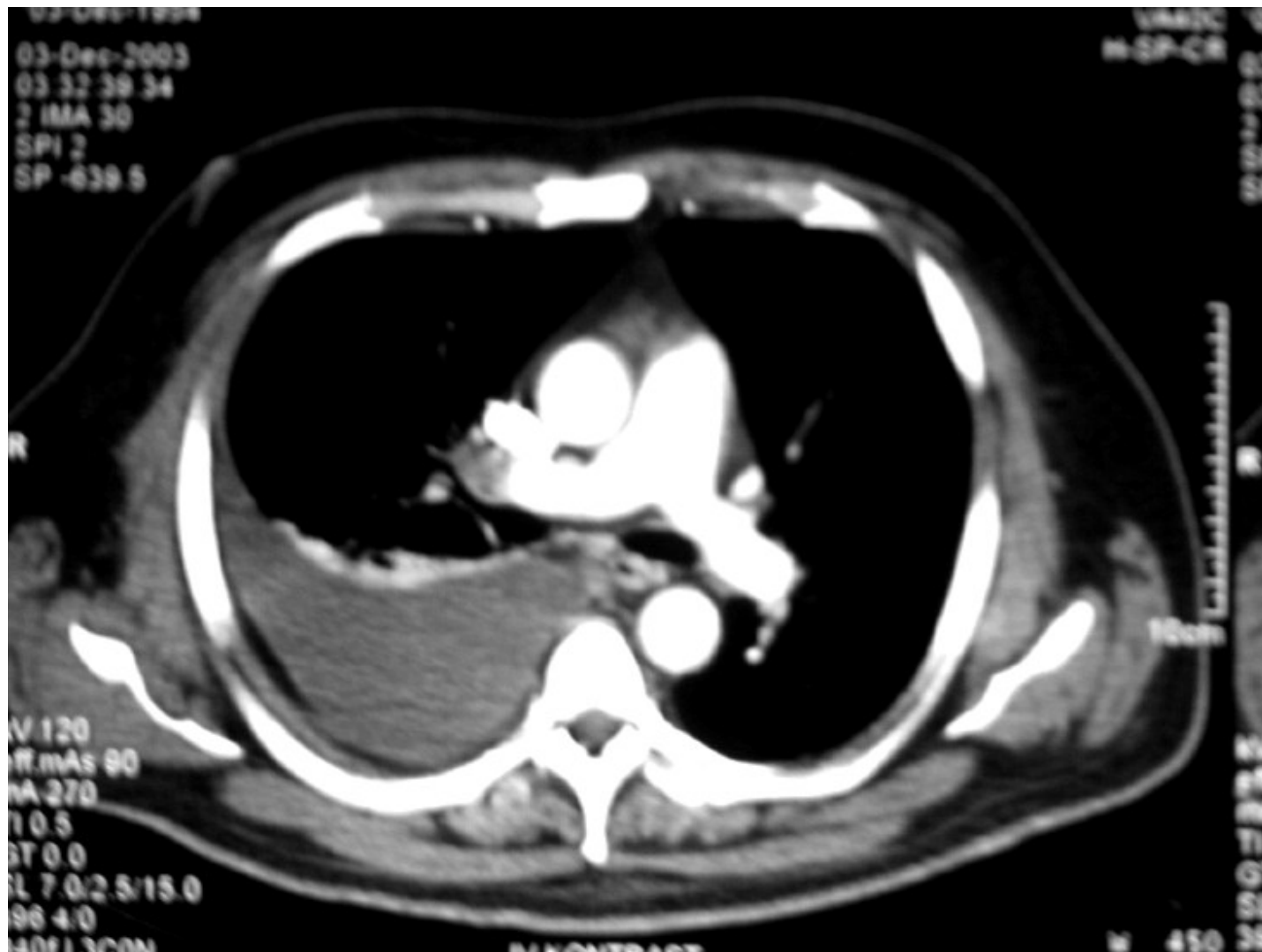
- Low–medium probability: NPV: 96-89%, High probability: NPV: 60%

V / Q scintigraphy is superior, but creatinine / radiation / allergies!









Multidetektör BT ile PE'nin dışlanması

PIOPED II study,

4 Detektörlü BT ile negatif sonuç + Düşük klinik olasılık	<u>Dışlanma % (Exclusion %)</u>
	96
Orta klinik olasılık	89
Yüksek klinik olasılık	60 !

The exclusion of PE by MDCT

4-detector CT-negative results + Low clinical probability	% of exclusion
	96
Medium clinical probability	89
High clinical probability	60 !



AKCİĞER SİNTİGRAFİSİ lung scan

- BT anjiyografi sonrası daha az kull.
- Endikasyon;
 - BT anjiyografi bulunmayan hastanelerde,
 - Klinik olasılık yüksek ve nondiagnostik spiral BT
 - Kontrast madde allerjisi veya renal yetmezlik
 - pulmoner arter perfüzyon defektlerini
 - saptamada duyarlı
 - özgül olmayan bir testtir
 - Amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vs) plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemler

LUNG SCINTIGRAPHY

- Less useful after CT angiography
- Indications;
 - In hospitals without CT angiography,
 - High clinical probability and nondiagnostic spiral CT
 - Contrast agent allergy, or renal insufficiency
- pulmonary artery perfusion defects
 - sensitive in detecting
 - a non-specific test
 - Emphysema, bronchiectasis, lung abscess, pneumonia, fibrosis, bronchial obstruction (malignancy, etc.), pleurisy, pneumothorax, elevated diaphragma and pulmonary vascular problems



ALT EKSTREMİTE VENÖZ ULTRASONOGRAFİ

- **PE şüphesi taşıyan** hastalarda alt ekstremitte USG pozitifse, daha fazla teste gerek duyulmaksızın
 - hemen heparinizasyona başlanması gerekir

VENOUS ULTRASOUND OF LOWER EXTREMITIES

- **If lower extremity ultrasound is positive in patients with suspected PE, there is no need for further testing**
- **physicians should commence immediately heparinization**



KOMPRESYON ULTRASONOGRAFİSİ... Ne zaman ?

- Nondiyagnostik sintigrafi / BT !..... % 4 pozitif
- Tek detektörlü BT ile PE dışlanması
- Gebelerde ...
- BT, V/Q çekilemeyen hastalarda (yoğun bakım, acil)

COMPRESSION ultrasound ... What is it?

- Nondiagnostic scintigraphy / CT !..... 4% pozitive
- The exclusion of PE with single-detector CT
- In pregnant...
- When CT, V / Q are unable for patients (intensive care, emergency)

Anderson DR, et al.JAMA 2007;298:2743-53.



Magnetik rezonans anjiyografi

- V.Cava ve pelvik venler için yüksek rezolüsyon
 - Proksimal DVT tanısında kontrast venografi kadar değerli !
 - Gadolinium : BT kontrastları kadar zararlı değil
 - Gebelerde : İyonize radyasyon riski yok !
- (Alerji, böbrek toksisitesi)

Magnetic Resonance Angiography

- Has high-resolution for V.Cava and pelvic veins,
 - As valuable as contrast venography in the diagnosis of proximal DVT!
 - Gadolinium : is not as harmful as CT contrast
 - Gebelerde : No risk of ionizing radiation!
- (Allergy, renal toxicity)



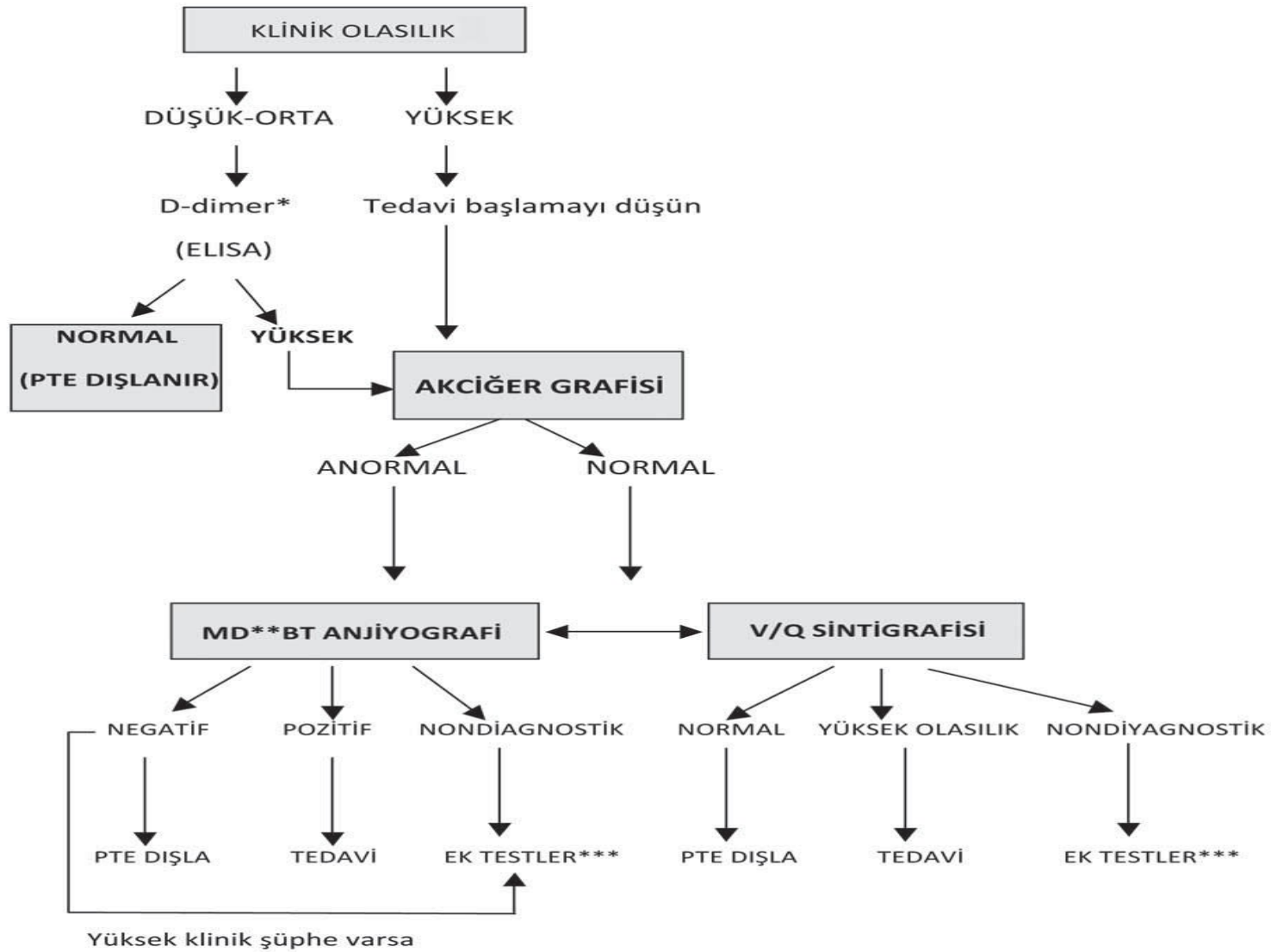
ALTIN STANDART TESTLER

- Pulmoner anjiyografi
 - PE'de kesin tanı
 - subsegmental trombüs teşhisinde net değil
- Konvansiyonel venografi
 - alt ekstremité DVT tanısında
 - ciddi komplikasyon nedeniyle BT venografi tercih edilmekte

GOLD STANDART TESTS

- Pulmonary angiography
 - Definitive diagnosis of PE
 - Not sensitive in the diagnosis of Subsegmental thrombus
- Conventional venography
 - in the diagnosis of lower extremity DVT
 - CT venography is preferred because of the serious complications





* Klinik olasılık düşük ise orta duyarlıklı testler (Latex, simpli-RED) kullanılabilir.

** Multidetektörlü

*** Alt ekstremité kompresyon ultrasonografisi, seri ultrasonografi, pulmoner anjiyografi

KAN TESTLERİ

- Lökositoz
- CRP artışı
- SGOT ve LDH artışı
- İndirekt bilirubin artışı
- Sedimentasyon yükselmesi



Spesifik değil !

- Kardiyak Troponin T
- ProBNP



Sağ ventrikül yüklenmesi
Erken mortalite!

BLOOD TESTS

- Leukocytosis
- Increase in CRP
- Increase in SGOT and LDH
- Increase in indirect bilirubin
- increase in sedimentation



is not specific!

- Cardiac Troponin T
- ProBNP



Right ventricular strain
Early mortality !



Sağ ventrikül disfonksiyonu + Biyobelirteç yüksekliği

Komplike seyir/mortalite

Troponin T yüksekliği	3.7 kat
Troponin T yüksekliği + RVD	10 kat
NT-proBNP >1000 pg/mL + RVD	12 kat

Biomarker elevation + right ventricular dysfunction

Complication/mortality

Troponin T elevation	3.7 times
Troponin T elevation + RVD	10 times
NT-proBNP >1000 pg/mL + RVD	12 times

Gebelikte PE anne ölümleri açısından önemli bir sorun...

Gebelikte PE insidansı; 1000 doğum başına 0,3-1,5

Gebelikteki PE belirtileri; Gebelik dışı belirtilerle aynı

Araştırmalar tanıda; kesinliği hedeflemelidir(gereksiz tedaviler için)

PE during pregnancy is a major problem in terms of maternal mortality...

The incidence of PE in pregnancy differs from 0.3 to 1.5 per 1000 births

PE symptoms of pregnancy, the same with non-pregnancy symptoms,

Research diagnosis; should target certainty (because of useless treatments)



Gebelikte tanı

Gebelikte PE kuşkusu

↓
D-dimer: negatif
pozitif

↓
Kompresyon ultrasonografisi : negatif
pozitif

↓
Akciğer grafisi

Alternatif tanıları dışlamak için
İleri görüntüleme seçimi

↓
BT anjiyografi
V / Q sintigrafisi

PE tanısı konulmaz ise
anne mortalitesi : %15 !

Tablo 18 Pulmoner emboli tanısına yönelik işlemlerde, fetüsün aldığı tahmini radyasyon dozları

İnceleme	Tahmini radyasyon dozu	
	μGy	mSv
Akciğer filmi	<10	0.01
Teknetyum 99m işaretli albümin ile (1-2 mCi) akciğer perfüzyon sintigrafisi	60-120	0.06-0.12
Akciğer ventilasyon sintigrafisi	200	0.2
BT anjiyografi		
Birinci trimester	3-20	0.003-0.02
İkinci trimester	8-77	0.008-0.08
Üçüncü trimester	51-130	0.051-0.13
Femoral kateterle pulmoner anjiyografi	2210-3740	2.2-3.7
Brakiyal kateterle pulmoner anjiyografi	<500	<0.5

Veriler, kaynak 333 ve 334'ten alınmıştır.

Fetüsün gördüğü hasar açısından üst sınır 50 mSv (50.000 μGy) olarak kabul edilmektedir.

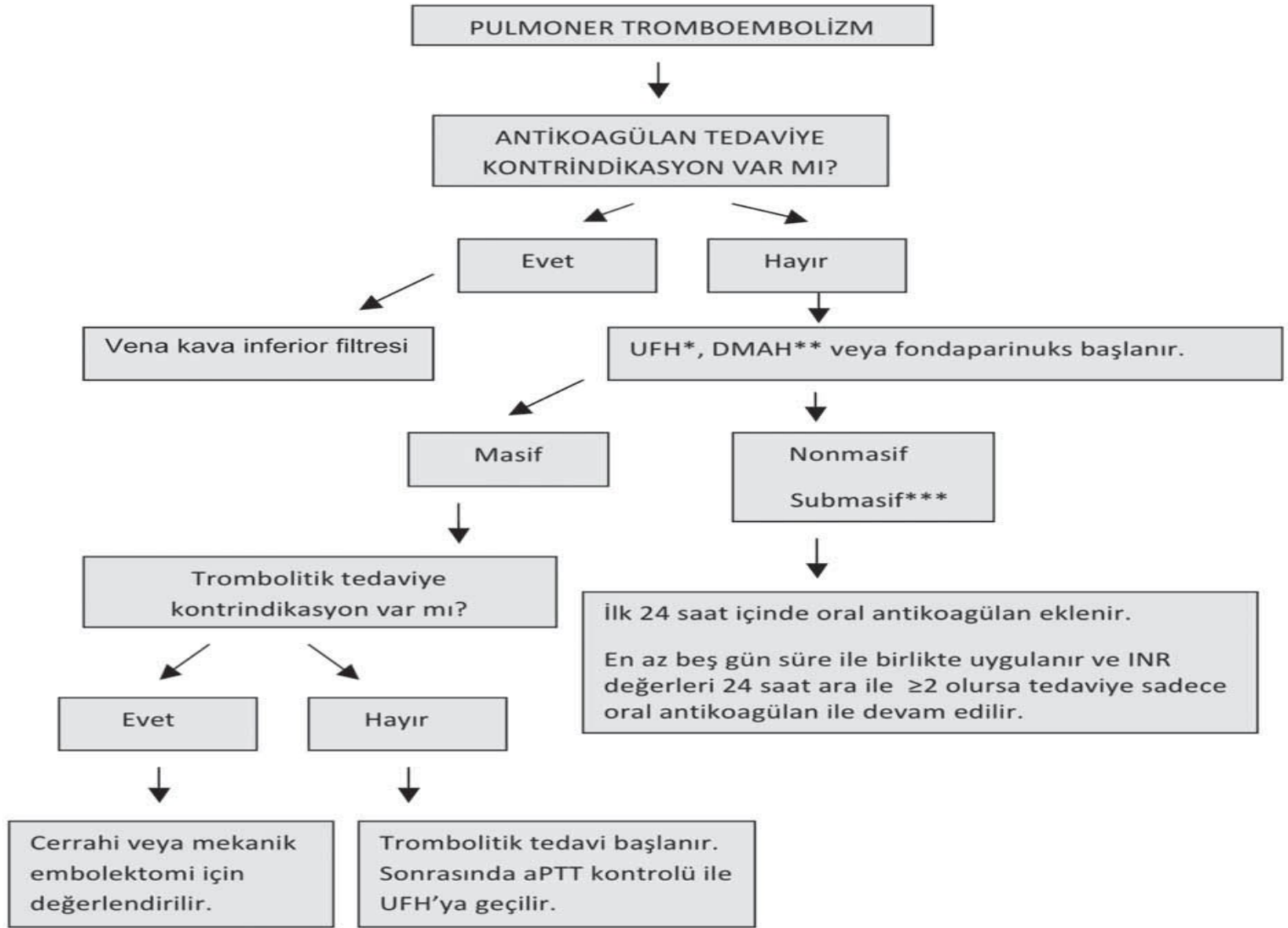
The upper limit is considered as 50 mSv (50.000 μGy) for the damage of the fetus.



PE TEDAVİSİ

1. **Antikoagülan tedavi:** unfraksiyonel heparin
düşük molekül ağırlıklı heparin
direkt trombin inhibitörleri,
fondaparinuks,
danaparoid
K vitamini antagonistleri
2. **Reperfüzyon tedavisi:**
Trombolitik tedavi,
Cerrahi embolektomi
Kateter trombektomi
3. **Vena kava inferior filtreleri:**
4. **Destek tedavisi:** (O₂, Analjezi, mayi infüzyonu, Dobutamin)





ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

- PTE kuşkusu orta ve yükseğe
- Yüksek kanama riski yoksa
 - tanı dışlanana kadar hemen DMAH, UFH veya fondaparinuxs tedavi başlanmalı
- Tanı kesinleşirse heparin veya fondaparinuxs ile tedavi 5 gün devam
- İlk 24 saat yetersiz doz heparin verilmesiNüks 3 kat artıyor !

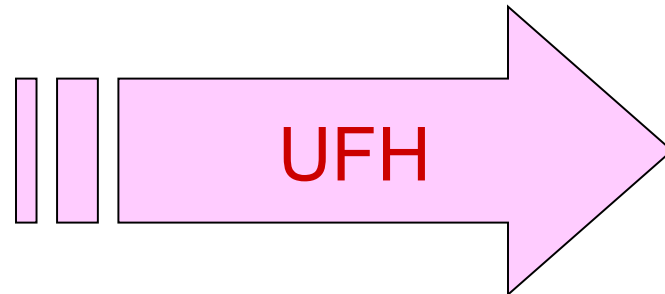
ANTICOAGULANT THERAPY

- If suspicion of PTE is medium or high
- If there is no high risk of bleeding
 - LMWH, UFH, or fondaparinux therapy should be started until PE diagnosis is excluded
- If definite diagnosis is estanlished, continue treatment with heparin or fondaparinux for 5 days
 - If dose of heparin given is insufficient in the first 24-hour 3-fold increase of relapse !

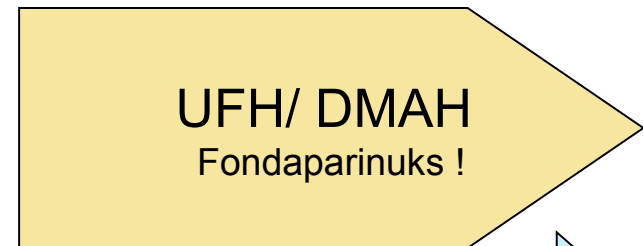


Hangi antikoagülanı kullanalım?

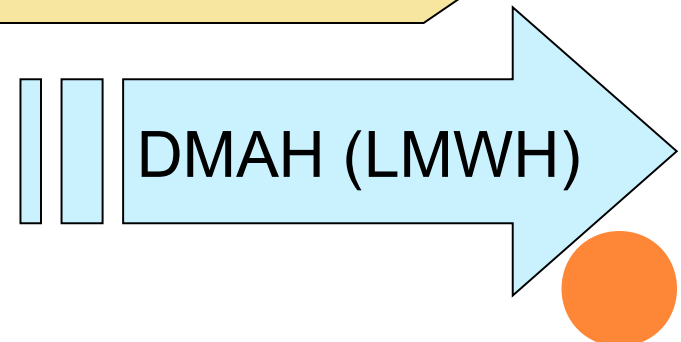
- Masif emboli (massive embolus)



- Submasif emboli (submassive embolus)
- Nonmasif emboli (non-massive embolus)



- Derin ven trombozu (deep vein thrombosis)



Tablo 2. Vücut ağırlığına göre UFH uygulaması (19)

Değişken	Heparin dozu
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus, sonra 18 IU/kg /saat infüzyon
aPTT* < 35 sn (1.2 x kontrol)	80 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 4 IU/kg/saat artır.
aPTT 35-45 sn (1.2-1.5 x kontrol)	40 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 2 IU/kg/saat artır.
aPTT 46-70 sn (1.5-2.3 x kontrol)	Heparin dozlarında değişiklik yapma.
aPTT 71-90 sn (2.3-3.0 x kontrol)	İnfüzyon hızını 2 IU/kg/saat azalt.
aPTT >90 sn (>3.0 x kontrol)	İnfüzyonu 1 saat durdur, sonra infüzyon hızını 3 IU/kg/saat azalt.

*aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Tablo 4. Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları

Enoksoparin	1 mg/kg/12 saat veya 1,5 mg/kg/24 saat (180 mg'ı geçmeyecek)
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 IU'yi geçmeyecek)
Nadroparin	85.5 IU/kg/12saat veya 171 IU/kg/24 saat (17100 IU'yi geçmeyecek)
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat
Parnaparin *	6400 IU/24 saat

* DVT tedavisinde

Sentetik pentasakkaritler : Faktör Xa inhibisyonu

Fondaparinux : 7.5 mg SC (50-100kg)

İdraparinux : 2.5 mg / haftada bir S.C.



UNFRAKSİYONE HEPARİN / UNFRACTIONATED HEPARIN

- Antitrombinik etki
- Plazma yarılanma ömrü 30 dk-3 saat
- DMAH'ya göre avantajlı:
 - UFH yarı ömrü kısa,
 - aPTT ile takip
 - Antidotu ile tam nötralizasyon
- Antithrombotic effect
- Plasma half-life: 30 min-3 hours
- More advantageous than LMWH:
 - Short half-life of UFH,
 - monitored by aPTT
 - Complete neutralization with an antidote



UNFRAKSİYONE HEPARİN

- “hedef aPTT değeri”, 1.5-2.5 katı (hasta bazal değ)
- Subkutan UFH; nonmonitorize
 - yükleme doz 333 IU/kg, idame 2x250 IU/kg
- Hedef aPTT, ulaşıldığında (genellikle ilk 24 saat) tedaviye warfarin eklenir
 - INR'nin ilk 2-3 gün içinde **2.0-3.0 aralığına ulaşması** warfarinin **yeterli antikoagülasyonu sağladığını göstermez !**
 - Heparin **en az 5 gün** verilmeli

Harrison L, et al. Arch Intern Med 1997;126:133.

UNFRACTIONED HEPARIN

- "Target aPTT value", 1.5-2.5 times (patient baseline value)
- Subcutaneous UFH; nonmonitored
 - loading dose 333 IU / kg, the maintenance 2x250 IU / kg
- After target aPTT is reached (usually in the first 24 hours), warfarin therapy is added
- To reach the INR **range of 2.0-3.0** in the first 2-3 days of warfarin therapy **does not provide that anticoagulation is sufficient enough!**
- Heparin should be given **at least 5 days**



UNFRAKSIYONE HEPARİN / UNFRACTIONED HEPARIN

- Mutlak kontrendikasyon
 - Heparin aşırı duyarlılığı,
 - Ağır trombositopeni,
 - DIC dışı aktif kanama
 - İntrakraniyal kanama kuşkusu
- Heparinin antidotu protamin sülfattır
 - Protamin sülfat
 - 50 mg (10-30 dk) yavaş IV
 - SF içinde infüzyon (>1 saat)

1 mg protamin sülfat 100 IU UFH'i
nötralize

(Heparin kesildikten sonra 30 dakika içinde
uygulanacak ise !)

- Son iki saatte verilen heparin dozunun
nötralize edilmesi önerilmekte !

- Absolute contraindications
 - Hypersensitivity to heparin,
 - Severe thrombocytopenia,
 - Non-active bleeding other than DIC
 - Suspicion of intracranial hemorrhage
- Antidote for heparin is protamine sulfate
 - Protamine sulfate
 - 50 mg (10-30 minutes) IV slowly
 - In saline infusion (> 1 hour)
- 1 mg of protamine sulfate neutralizes
100 IU UFH
- Neutralization of last two hours of heparin dose is
recommended!



DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLİ HEPARİNLER LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARINS (LMWH)

- UFH'e göre, DMAH:
 - faktör Xa'yı 1000 kat fazla inhibe ederler
 - biyoyararlanımları daha iyi
 - yarılanma süreleri daha uzun (2-4 kat)
 - daha az majör kanama
 - PT ve aPTT uzatmazlar
 - Monitörizasyona gerek yoktur
 - Trombositopeni ve osteoporoz riski daha düşük
- According to UFH, LMWH:
 - Inhibits factor Xa more than 1000-fold
 - better bioavailability
 - longer half-lives (2-4 fold)
 - less major bleeding
 - Do not lengthen PT and aPTT
 - There is no need for monitorization
 - Lower risk of thrombocytopenia and osteoporosis



DMAH

- Böbrek yetmezliğinde tercih UFH
- DMAH kullanma zorunluluğu varsa
 - günlük doz % 50 azaltılmalı ve
 - Antifaktör Xa aktivitesiyle doz ayarı
- $80 < VA < 50$ kg DMAH dozu, plazma antifaktör Xa düzeyi ile kontrol edilmelidir

LMWH

- UFH is preferred in renal failure
- If you have to use LMWH
 - 50% of the daily dose should be reduced and
 - Dose adjustment with Antifactor Xa activity
- For $80 < BW < 50$ kg LMWH dose should be adjusted according to plasma antifactor Xa levels



DMAH İLE BAŞLAYAN KANAMADA NE YAPILMALI?

Protamin sülfat

- DMAH'ın %30-70'ini nötralize edilir.
 - DMAH 8 saat içinde verilmişse 100 antiXa ünitesine* karşılık 1mg protamin
 - DMAH 8 saatten önce verilmişse protamin dozu daha düşük olmalı
- *1mg enoxaparin 100 anti Xa ünitesine eşittir.*
Sonuç : 1 mg enoxaparin ~ 1 mg protamin ile

WHAT TO DO IN THE CASE OF A BLEEDING DUE TO LMWH ?

Protamine sulfate

- LMWH is neutralized by 30% to 70%.
 - If LMWH is given within 8 hours *, 1 mg of protamine for 100 antiXa unit
 - If LMWH was given more than 8 hours ago, lower dose of protamine is needed

**1 mg enoxaparin is equal to 100 anti-Xa units.*



FONDAPARİNUKS

- faktör Xa sentetik/selektif bir inhibitörü
- trombin oluşumunu ve trombüs gelişimini önler
- Yarılanma süresi 15-20 h (gün tek doz sc)
- Heparine bağlı immün trombositopenide kull
- Doz ayarı ve laboratuvar testi gerektirmez
- VA<50 kg 5 mg/gün, 50-100 kg 7,5 mg/gün, >100 kg 10 mg/gün

FONDAPARINUX

- synthetic/selective inhibitor of factor Xa
- prevents thrombin formation and thrombus development
- Half-life 15-20 h (one dose per day sc)
- Used in Heparin-induced immune thrombocytopenia
- Does not require dose adjustment and laboratory test
- BW <50 kg 5 mg / day, 50 to 100 kg 7.5 mg / day, > 100 kg 10 mg / day



FONDAPARİNUKS

- Aktif kanama ve akut bakteriyel endokarditte kesin kontrendike
- Onyedili yaş altında etkinliği bilinmemekte
- BY (kreatinin klerensi <30 mL/dk) kullanılmamalı
- VA <50 kg ile yaş >75 , kanama riskini arttırıyor
- Hamile kadınlarda relatif kontrendike

FONDAPARINUX

- Absolute contraindications: active bleeding and acute bacterial endocarditis
- The effectiveness is not known under the age of seventeen
- Should not be used in RF (creatinine clearance <30 mL / min)
- BW <50 kg and age >75 , increases the risk of bleeding
- Relatively contraindicated in pregnant women



ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

- K vitamini antagonistleri, en sık “warfarin”
- Faktör II, VII, IX ve X sentez inhibisyonu
- Başlangıç dozu 5 mg/gün
- Etkileri geç başlar (yaklaşık 48-72 saat)
- Heparin tedavisinin ilk 24 saatinde eklenir

ORAL ANTICOAGULANTS

- Vitamin K antagonists, most often "warfarin"
- Inhibition of Factor II, VII, IX and X synthesis
- The starting dose is 5 mg / day
- Effects starts late (about 48-72 hours)
- Heparin is added in the first 24 hours of treatment



ORAL ANTİKOAGÜLANLAR / ORAL ANTICOAGULANTS

- INR ölçümü ile takip
- Warfarin; kanama, KCFT bozulma, alopesi, dermatit ve ürtiker yapabilir
- teratojenik etki; özellikle ilk trimester

Ciddi kanama durumunda;

- Warfarin kesilir
- K vitamini (24 saatte nötralize eder !)
- Ciddi kanama : 10 mg K₁ vit. **Yavaş İ.V. İnfüzyon** (gerekirse 12 saat sonra tekrar !)
- **Taze dondurulmuş plazma** , Protrombin kompleks konsantresi

- Followed by measurement of INR
- Warfarin may lead to bleeding, deterioration in liver function tests, alopecia, dermatitis, and urticaria
- teratogenic effects, especially in the first trimester
- **In the event of serious bleeding;**
 - warfarin is stopped
 - Vitamin K (neutralizes in 24 hours!)
 - Severe bleeding: 10 mg of vitamin K1. **Slow IV Infusion** (if necessary again after 12 hours!)
 - **Fresh frozen plasma**, prothrombin complex concentrate



DİĞER ANTİKOAGÜLANLAR /other anticoagulants

○ Direkt trombin inhibitörleri

- Hirudin,
- Bivalirudin,
- Argatroban
- Melagatran/Ximelagatran

- Heparine bağlı trombositopenide kull.

○ Direct thrombin inhibitors,

- hirudin,
- bivalirudin,
- Argatroban
- Melagatran / ximelagatran

- Used in Heparin-induced thrombocytopenia



TROMBOLİTİK TEDAVİ

- Trombüsü aktif olarak eritir
- Persistan hipotansiyon/masif PE kullanılır
 - sistolik TA < 90 mmHg veya değer 40 mmHg
 - Hipotansiyon yok, kanama riski düşük hastalarda
 - ciddi hipoksemi,
 - geniş perfüzyon defektlerinin varlığı,
 - sağ ventrikül disfonksiyonu,
 - Sağ ventrikülde serbest trombus
 - foramen ovale açıklığı

THROMBOLYTIC TREATMENT

- Dissolves thrombus actively
- Used in Persistent hypotension / massive PE
 - BP systolic <90 mmHg
 - No hypotension, patients with a low risk of bleeding
 - severe hypoxemia,
 - the presence of large perfusion defects,
 - right ventricular dysfunction,
 - Free floating thrombus in the right ventricle
 - patent foramen ovale



MASİF PE'DE TROMBOLİTİK TEDAVİ

İlaç	Plazma yarılanma süresi (dk)	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu (IV)	Önerilen tedavi süresi
Streptokinaz	18 – 25	250000 IU, 30 dk	100000 IU/saat	24 saat
Ürokinaz	13 – 20	4400 IU, 10 dk	4400 IU/kg/saat	12 saat
rt-PA	2 – 6	Gerekmiyor	50 mg/saat	2 saat



TROMBOLİTİK TEDAVİNİN KONTRENDİKASYONLARI

Mutlak / Absolute

- Aktif kanama varlığı
- Hemorajik veya orijini bilinmeyen inme
- Son 6 ay içindeki iskemik inme
- SSS tümörleri
- Son 3 hafta içindeki majör travma
- Cerrahi girişim veya kafa travması

Göreceli / Relative

- Son 6 ay içindeki TİA
- Gebelik/postpartum ilk hafta
- Kompres edilemeyen girişim yerleri
- Travmatik resüsitasyon
- Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç >180 mmHg)
- İlerlemiş karaciğer hastalığı
- İnfektif endokardit
- Aktif peptik ülser

CONTRAINDICATIONS OF THROMBOLYTIC THERAPY

- The presence of active bleeding
- Hemorrhagic or stroke of unknown origin
- Ischemic stroke within the last 6 months
- CNS tumors
- Major trauma within the past 3 weeks
- Surgery or head trauma
- TIA within the last 6 months
- Pregnancy / postpartum first week
- Intervention areas that can not be compressed
- Trauma resuscitation
- Refractory hypertension (systolic blood pressure > 180 mmHg)
- Advanced liver disease
- Infective endocarditis
- Active peptic ulcer



VENA KAVA İNFERİOR FİLTRELERİ

- kalıcı ve geçici tip
- genellikle renal venlerin altına yerleştirilir
- Yapılan prospektif, kontrollü çalışmalarda
 - VKİ filtrelerinin PE gelişimini azalttığı,
 - filtrelerin DVT'yi arttırdığı,

◦ Greenfield LJ. The PREPIC Study Group. Eight-year followup of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2006; 18: 187-8

Endikasyonlar

1. **antikoagülan tedaviye kontrendikasyon**
2. Antikoagülan tedavi sırasında **major kanama**

IVC FILTERS

- Types: permanent and temporary
- Usually placed under the renal veins
- In prospective, controlled trials:
 - IVC filters reduce the development of PE,
 - filters increase of DVT,
- **Indications**
 1. **Contraindication to anticoagulation therapy**
 2. **Major bleeding** during anticoagulant therapy



EMBOLEKTOMİ

Pulmoner embolektomi,
dirençli masif PE olgularında
trombolitik tedaviye kontrendikasyon

EMBOLECTOMY

Pulmonary embolectomy,
in patients with massive PE
if there is a contraindication to thrombolytic therapy



TEŞEKKÜRLER

THANKS

