

Yaşlılarda Pulmoner Emboli

Şule Taş Gülen

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın

GİRİŞ

Pulmoner tromboemboli, bacak derin venleri başta olmak üzere, tüm venlerde oluşabilen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arterleri ve/veya dallarını tıkamasıyla oluşan akut, hayatı tehdit eden bir klinik tablodur (1). Pulmoner embolinin yıllık ortalama insidansı yaklaşık 75-269/100.000 civarında olup, 70 yaş üzerinde bu oran çok daha yüksektir. Kardiyovasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalıklardan sonra üçüncü sıklıkta görülen ölüm sebebidir. Ancak önlenebilir ve tedavi edilebilir mortalite sebepleri arasında ise ilk sıradadır (2).

Yaşlılarda eşlik eden kardiyopulmoner komorbiditeler pulmoner emboli ile benzer klinik yakınma ve bulgular ile gelebilir. Ek olarak hastalarda azalmış bilişsel fonksiyonlara bağlı olarak semptom algısında azalma ve bildirme ya da ihmal nedeniyle tanı güçlükleri söz konusudur. Yaşlıların eşlik eden hastalıkları nedeniyle kullandıkları ilaçlar da pulmoner emboli tedavisinde güçlükler neden olabilmektedir (3-5).

Pulmoner embolinin akut tedavisi planlanırken; klinik skorlama, mortalite risk değerlendirmesi ve kanama riski göz önünde bulundurulmalıdır. Mortalite riski düşük, prognozu iyi olan olgularda konvansiyonel ve yeni antikoagülan tedaviler tercih edilmelidir. Bu yazıda yaşlı hastalarda pulmoner emboli tanı ve tedavisinde yaşanan güçlükler ve çözüm önerileri tartışılacaktır.

1. EPİDEMİYOLOJİ VE YAŞIN ETKİSİ

Venöz tromboembolizm(VTE) pulmoner emboli (PE) ve derin ven trombozunu (DVT) kapsayan ortak predispozan faktörlere ve patogeneze sahip bir tablodur. DVT en sık

bacak derin venlerinde görülmekle beraber mezenterden, kol venlerinden ve serebral venlerden de kaynaklanabilir (1,3). VTE patogeneğinde damar içi tromboza yol açan en önemli mekanizma damar endotel hasarı, hiperkoagülabilité (tromboza yatkınlık), staz olarak bilinen Virchow triadıdır. VTE olgularının %75'inde, bu faktörlerden en az birine sebep olan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır (3,6). Emboli gelişimi için risk artışına yol açabilen edinsel risk faktörleri olarak yaş, geçirilmiş cerrahi işlem, travma, hastanede yatış ve huzurevinde yaşama, kemoterapi ile beraber veya olmadan aktif kanser öyküsü, santral venöz kateterizasyon veya transvenöz pacemaker, önceden yüzeysel ven trombozu olması, varis öyküsü ve bacak paralizisi ile birlikte nörolojik hastalık öyküsü olması bildirilmiştir (7). VTE için en sık bildirilen genetik risk faktörleri, faktör V Leiden ve protrombin 20210A gen mutasyonu olsa da protein C ve protein S eksikliği ile antitrombin eksikliği de rutin klinikte önem arz eder (8,9). Genetik faktörler, genç yaşta emboli geçirenler, emboliye ait aile öyküsü verenler, idiyopatik ve tekrarlayan VTE veya tekrarlayan spontan abortus olan kişilerde araştırılmalıdır (8).

PE'nin insidansı yaşla birlikte artmaktadır. 60-74 yaş arası bireylerde 3.5/1000 iken, 75 yaş ve üzerinde bu oran üç kat daha yüksektir (5). İleri yaşta hareketsizliğin daha fazla olması (immobilité), tromboza yatkınlığı arttıran diğer hastalıkların varlığı ve koagülasyon potansiyelinde artış gibi faktörler ile bunların kombinasyonuna bağlı olabilir (10,11).

PE önlenabilir ve tedavi edilebilir mortalite sebepleri arasında ilk sıradadır. Ancak tedavi edilmediğinde %30 ölümcül bir seyir izleyebilmektedir (3,5). Tüm vakalar göz önünde bulundurulduğunda 30 günlük erken mortalite %5-10 arasında iken yaşlı (> 65 yaş) ve çok yaşlı (> 80 yaş) hastalarda bu oran daha yüksektir (12-14). Mortalite artışından sorumlu risk faktörleri arasında 75 yaş üzerinde olmak, kanser öyküsü, konjestif kalp yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOA) emboliye eşlik etmesi sayılabilir (9).

2. YAŞLI HASTALARDA PULMONER EMBOLİ TANISI

2.1 Yaşlıda Klinik Prezantasyon

PE tanısı, göğüs ağrısı, çarpıntı, dispne gibi yakınmalar ile akut DVT'yi düşündüren yakınmalar (alt ekstremitede daha çok baldırda olan ağrı, şişlik ve kramplar) nedeniyle başvuran hastada klinik olarak kuşkulama sonrası yapılan değerlendirmeler ile konur. Klinik yakınma ve bulgular, embolinin büyüklüğüne, lokalizasyonuna, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilir. PE'de en sık görülen semptom ve bulgular tabloda özetlenmiştir (**Tablo 1**) (6) .

Yaşlılarda PE tanısında en önemli sorun; bu yaş grubunda sık görülen diğer kardiyopulmoner hastalıklar ile benzer klinik prezantasyon ve bu tablonun atipik ve/veya nonspesifik olmasıdır. Bu durum tanının gözden kaçması veya aşırı tanıya sebep olabilir (15-17). Genç hastalar ile karşılaştırıldığında yaşlılarda senkop ile başvuru daha sık, plöretik tipte göğüs ağrısı ise daha az görülür. Yine fizik muayenede takipne (\geq

Tablo 1. Pulmoner emboli semptom ve bulguları (6).	
Semptomlar	Bulgular
Açıklanamayan dispne	Takipne (> 20/dakika)
Batıcı veya atipik göğüs ağrısı	Taşikardi (> 100/dakika)
Hemoptizi	Derin Ven Trombozu bulguları
Çarpıntı	Ateş
Senkop/presenkop	Üçüncü veya 4. kalp sesi
Anksiyete	Pulmoner 2. seste şiddetlenme

20/dakika), taşikardi (> 100/dakika) ve akut DVT bulgularına yaşlılarda daha az rastlanır (6,16). PE'nin klasik triadı olan dispne, göğüs ağrısı ve hemoptizi yaşlı hastaların %20'sinden azında görülür (17). Klinik bulgular, detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile PE için yararlı ipuçları elde edilebilir. Acil servis koşullarında yatak başı testlerden olan oksijen satürasyonu, elektrokardiyogram ve akciğer grafisi, PE tanısı için gerekli olan klinik olasılık değerlendirmesinde ve miyokard enfarktüsü, pnömoni, malignite gibi alternatif tanıları ekarte etmede yararlı olabilir (15-17).

2.2 Yaşlılarda PE Tanı Stratejisi

Rutin pratikte 30 günlük erken mortalite riski göz önünde bulundurularak PE klinik tablosu masif (yüksek mortalite riskli), submasif (orta mortalite riskli) ve nonmasif (düşük mortalite riskli) olarak sınıflandırılabilir. Yüksek mortalite riskli PE'de hasta şok ve hipotansiyon bulguları ile karşımıza gelir. Bu grupta kardiyopulmoner arrest ile sonuçlanabilen akut sağ ventrikül yetmezlik bulguları mevcut olup, tanının hızlı bir şekilde doğrulanması ile hasta reperfüzyon tedavisi için değerlendirilmelidir. Orta ve düşük mortalite riskli hastalarda ise kan basıncı ve hemodinamik parametreler normal olup, PE'ye ait semptom ve bulgular görülür. Burada tanı stratejisinde ilk basamak klinik olasılık değerlendirilmesi ve buna göre uygun görüntüleme yöntemi seçilmesidir (6,18,19).

Şok ve Hipotansiyon ile Başvuran Hastada Değerlendirme

Acil servise ani dispne, bilinç kaybı, siyanoz, hipotansiyon bulguları ile başvuran yaşlı hastada yaklaşım genç hastalardan farklı değildir. Bu hastalarda ayırıcı tanı çok zordur. Eğer hastanın hemodinamik durumu uygun ve olanak varsa multidedektör bilgisayarlı tomografi (MD-BT) anjiyografi çekilmelidir. BT anjiyografide ana pulmoner arter ve/veya dallarındaki trombüs direkt olarak izlenebilir. Ancak ciddi hemodinamik bozukluk nedeniyle BT yapılamıyorsa yatak başı transtorasik ekokardiyografi (TTE) ilk tanı yöntemidir. TTE ile sağ kalpte, ana pulmoner arter veya dallarında hareketli trombüs izlenebilir. Yine TTE ile kardiyak tamponat, akut koroner sendrom ve aort diseksiyonu gibi ayırıcı tanı gerektiren durumlar dışlanabilir (6,18,20).

Klinik Olasılık Değerlendirilmesi

PE kuşkusuz olan ve hemodinamisi stabil olan (şok/hipotansiyon yok) kişilerde klinik olasılığın değerlendirilmesi tanı stratejisinde çok önemlidir. Rutin pratikte kullanımı önerilen Wells (Kanada) ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması, geçerliliği kanıtlanmış, standardize edilmiş klinik skorlardır (**Tablo 2**). Değerlendirme sonucu düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak 3 grupta ya da Wells skoruna göre "PE olası" ve "PE olası değil" olarak 2 grupta değerlendirilir. Wells skoru yatan ve ayaktan başvuran hastalarda kullanılabilirken, Geneva ayaktan hastalarda tercih edilmelidir. Her iki skorlama yönteminin yaşa göre karşılaştırıldığı araştırmalarda Wells skorunun gençlerde, Geneva'nın ise yaşlılarda daha etkin olduğu saptanmıştır. Günümüzde her iki skorun da 75 yaş üzerindeki hastalar da dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında kullanılabileceği ve PE şüpheli hastalarda tanıda ilk basamak olarak kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır (6,16,19,21).

Yaşlılarda D-Dimer'in Etkinliği

D-Dimer, PE'de tanıdan çok hastalığın dışlanmasında kullanılabilen fibrin yıkım ürünüdür. Sensitivitesi yüksek ancak spesifitesi düşük olup; kanser, gebelik, postoperatif dönem ile infeksiyöz ve inflamatuvar durumlarda da yükselir. Lateks ve ELISA yöntemleri ile ölçülebilir. Günlük pratikte ELISA yöntemi ile sensitivite %95 olup, bu yöntemin kullanılması önerilmektedir. D-Dimer düzeyleri testin azalmış özgüllüğü nedeniyle yaşla birlikte artar. Bu durumda yaşlılarda test sonucunun negatif olma olasılığı azalır (16,18,19). 80 yaş üzerinde testin spesifitesi %10'lara kadar düşer. Bu nedenle son zamanlarda yaşa bağlı sınır değeri önerilmektedir. Elli yaşına kadar eski sınır değeri

Tablo 2. Wells klinik tahmin skorlaması (5).	
Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulguları varlığı	3,0
Alternatif tanı olasılığı düşük	3,0
Taşikardi (> 100/dakika)	1,5
Son dört hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1,5
Daha önce DVT veya PE öyküsü	1,5
Hemoptizi	1,0
Kanser varlığı	1,0
Klinik olasılık değerlendirmesi	
Düşük	0-1
Orta	2-6
Yüksek	≥ 7

ri olan 500 mikrogram/L önerilirken > 50 yaşındaki hastalarda yaşx10 mikrogram/L formülü ile sınır değer hesaplanması gereklidir (18,22). Klinik pratikte, düşük ve orta klinik olasılıklı yaşlı hastalarda testin düşük saptanması PE'nin dışlanmasında yararlı olarak kabul edilmektedir. Yüksek klinik olasılıklı PE'de ise yüksek sensitif (kantitatif) D-Dimer testi kullanılsa dahi PE'nin dışlanmasında yeterli bulunmamıştır. Bu hastalarda D-Dimer basamağı atlanarak direkt görüntüleme yöntemlerinden biri seçilmelidir. Yaşa bağlı sınır değerinin kullanılması, gereksiz görüntüleme yöntemlerinden doğan maliyeti ve iş yükünü azaltmaktadır (16,19).

Yaşlılarda PE Şüphesinde Hangi Görüntüleme Yöntemi Seçilmelidir?

PE şüphesi olan yaşlı hastalarda ilk olarak klinik olasılık hesaplanmalıdır. Klinik olasılığı yüksek olanlarda D-Dimer yeterince sensitif ve spesifik olmadığından direkt görüntülemeye geçilmelidir. Düşük ve orta klinik olasılıkta ise; D-Dimer pozitif saptandığında görüntüleme yöntemine geçilmelidir (19). Bu aşamada istenecek görüntüleme yöntemleri içinde son 10 yılda bazı değişiklikler dikkati çekmektedir. Ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisi kullanımı zaman içinde azalmakta iken, MD-BT anjiyografi, alt ekstremitte venöz renkli dopler ultrasonografisi (VUS) ve kompresyon ultrasonografisi (KUS) daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır (23).

2.2.4.1 Kontrastlı Spiral Bt Anjiyografi

Spiral BT anjiyografi, pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmental düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BT'nin subsegment ve daha distalinde periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar (24). MD-BT anjiyografi kreatin klirensi > 30 mL/dakika ve kontrast allerjisi olanlarda kontrendikedir. MD-BT anjiyografi klinik olasılığı yüksek olan ve tetkik için herhangi bir kontrendikasyon olmayan kişilerde ilk tercih olmasına rağmen, yaşlı popülasyonda böbrek yetmezliği görülme sıklığı nedeniyle kullanımı sınırlıdır (19,23).

2.2.4.2 Alt Ekstremitte Venöz Kompresyon Ultrasonografisi (KUS)

Kreatin klirensi yüksek olan, sıvı tedavisine rağmen düzelmeyen böbrek yetmezliği olan ve kontrast allerjisi olan yüksek klinik olasılıklı PE'de ilk tercih edilecek tanı testi venöz KUS olmalıdır. KUS, 80 yaş üzeri hastalarda dahi, dört hastadan birinde tanıyı doğrulayabilen, ucuz, kolay uygulanabilir bir testtir. KUS negatif olan yaşlı hastalarda bir sonraki basamakta kontrendikasyon yoksa spiral BT anjiyografi kullanılması önerilmektedir (16,19,25,26).

2.2.4.3 Akciğer Ventilasyon/perfüzyon Sintigrafisi

Yaşlı hastalarda MD-BT anjiyografi çekilemediği durumlarda çekilebilir, ancak kardiyopulmoner komorbideler ve akciğer grafisindeki değişiklikler nedeniyle tanı değeri yaş arttıkça düşmektedir. Bu nedenle V/P sintigrafisinin sonuçları klinik olasılık ve KUS sonuçları ile birlikte yorumlanmalıdır (27).

3. YAŞLI HASTALARDA PULMONER EMBOLİNİN AKUT TEDAVİSİ

PE tanısı konulan hastalarda ilk olarak hemodinamik rezerv, ek hastalıkların varlığı ve kanama riski değerlendirilmelidir. Hemodinamik rezervi belirleyen kalp ve akciğer fonksiyonlarıdır. Kan basıncı, kalp hızı ve oksijen saturasyonu değerlendirilerek not edilmelidir. Kanama riski ise Wells kanama risk skorlaması ile değerlendirilebilir. 65 yaş üzerinde olma, gastrointestinal kanama öyküsü, inme, diabetes mellitus ve böbrek yetmezliği kanama riskini arttıran faktörlerdir (6,16).

Hipotansiyon, şok tablosu ile gelen akut sağ ventrikül yetmezliği gelişmiş hastalarda reperfüzyon tedavi (trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi, girişimsel tedavi) seçenekleri değerlendirilmelidir. Hemodinamisi stabil hastalarda ise prognozu belirlemek için bazı faktörler kullanılmaktadır. Bunlar Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi (PESI) skoru, sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren Transtorasik ekokardiyografi, BT anjiyografi, Natriüretik peptitler (BNP, Pro-BNP), troponin I ve C'dir. PESI skoru her yaşta 1 puan artmakta, kanser, kasdiyovasküler ve kronik akciğer hastalığı olanlarda belirgin yükselmektedir. 85 puan ve altı (I, II) negatif olarak kabul edilmektedir (6).

PE, bu prognostik faktörlere göre sınıflanmakta ve tedavi buna göre planlanmaktadır. PESI skoru III-V (> 85 puan) ve hemodinamisi stabil ise orta mortalite riskli PE olarak adlandırılır. Bu grupta sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları (radyolojik ve laboratuvar olarak) pozitif ise orta-yüksek mortalite riskli, negatifse orta-düşük mortalite riskli PE olarak kabul edilmektedir. Orta-yüksek mortalite riskli PE'de tedavi tartışmalı olup, antikoagülan tedaviye yanıt yok ise reperfüzyon tedavisi uygulanması gerekebilir. Bu durumda ilk bir-iki gün hemodinamik rezervin yakından değerlendirilmesi önemlidir. PESI skoru negatif olan ve radyolojik ve laboratuvar olarak sağ ventrikül disfonksiyonu olmayan grup ise non-masif PE olarak gruplandırılır (**Tablo 3**) (6,16,18).

3.1 Yüksek, Orta-Yüksek Mortalite Riskli PE Tedavisi

Masif embolide tedavi seçeneklerinden birisi olan cerrahi embolektomi, başarı oranlarının çok düşük olması ve medikal tedavi seçeneklerinin daha başarılı olması nede-

Tablo 3. Akut PE'li hastalarda erken mortalite riskine göre sınıflama (6).				
30 Günlük Mortalite Riski	Şok ve Hipotansiyon	PESI sınıf III-V	Sağ ventrikül disfonksiyonu	Kardiyak Belirteçler
Yüksek	+	Gerekmez	+	Gerekmez
Orta- yüksek	-	+	+	+
Orta-düşük	-	+	Birisi + ya da ikisi -	
Düşük	-	-	Değerlendirme gereksiz Yapılmışsa ikisi de -	

PESI: Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi.

niyle yaşlılarda önerilmez (17). Medikal tedavi seçeneği olan trombolitik tedavide ise en önemli sorun kanama riskidir. Genel olarak %2.1 intrakraniyal kanama riski olsa da, ileri yaş, eşlik eden hastalıklar (böbrek yetmezliği, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar vb.) ve polifarmasi kanama riskini daha da arttırır. Bu durumlar, klinisyenlerin trombolitik tedavi seçeneğini yeterince kullanmaması sonucuna yol açabilir. Stabil olmayan PE tanılı ve komorbid hastalığı olan yaşlılarda trombolitik tedavinin güvenliği ve etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, hastalara uygulanan trombolitik tedavi ile yaşa ve eşlik eden ek hastalıklara bakılmaksızın hastane mortalite oranları daha düşük saptanmıştır. Ancak bu çalışmada trombolitik tedavinin komobiditeli yaşlı hastalarda majör kanama açısından güvenli olmadığı da gösterilmiştir (28). Kanama riski nedeniyle son zamanlarda yarı doz (50 mg/2 saatte) rekombinant doku plasminojen aktivatörünün (rt-PA) masif PE'de etkinliği ve güvenirliliği araştırılmış, standart doz (100 mg/2 saatte) rt-PA tedavisine benzer etkinlikte, ancak kanama açısından daha güvenilirdiği bulunmuştur (29). Bu tedavi için daha çok çalışmaya ihtiyaç olsa da, günlük pratikte, postoperatif dönemde olan ve eşlik eden hastalıkları nedeniyle kanama riski yüksek olan yaşlı hastalarda bir seçenek gibi görünmektedir.

Yaşlılarda yüksek ya da orta-yüksek mortalite riskli PE'de, trombolitik tedavi kontrendike ise ya da tedaviye yanıt alınamamış ise diğer bir tedavi şekli de kateter ile trombolitik uygulaması seçeneğidir. Deneyimli merkezlerde pulmoner anjiyografi ile trombüs saptanan artere direkt olarak düşük doz rt-PA verilmesi ile uygulanmaktadır (18,30). Benzer bir yöntem ise, pulmoner anjiyografi ile trombüs saptanan artere yerleştirilen bir ultrasonik kateter ile hızlandırılmış trombolitik tedavi uygulanması esasına dayanmaktadır. Trombüs olan pulmoner artere 5 mg doğrudan ve ardından ilk beş saatte 1mg/saat ve sonraki 10 saatte 0.5 mg/saat dozda rtPA sürekli infüzyonla ile kanama komplikasyonunda artış olmadan başarılı sonuçlar alınmaktadır. Bu teknik kliniğimizde de dahil olmak üzere sınırlı sayıda merkezde yapılabilmektedir (30,31).

3.2 Orta-Düşük, Düşük Mortalite Riskli PE Tedavisi

Bu klinik tabloda antikoagülan tedavi seçenekleri fondaparinux, düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) veya unfraksiyone heparin, yeni oral antikoagülanlardır. Yaşlı hastalarda hangi antikoagülan ilacın seçileceği önemli bir noktadır. İdame dönemde vitamin K antagonisti (VKA) veya yeni oral antikoagülanlar verilebilir. Yaşlılar için en önemli problem, ek hastalıklarına ve bunlar için kullandıkları çoklu ilaçlara bağlı olarak farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimidir. Yaş ile ilişkili en önemli farmakokinetik etki böbrekler üzerindedir. Yaşlılarda böbrek yetmezliği tanısı olmayanlarda bile böbrek fonksiyonları kademeli olarak bozulmaktadır. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede 'kreatin' değeri tek başına yeterli olmadığından tüm geriatrik grupta kreatin klirensi hesaplanması önerilmektedir. Özellikle yeni oral antikoagülanların kullanımında ilaç dozunun hesaplanması için en sık kullanılan ve önerilen formül Cockcroft-Gault (CG) formülüdür. Erkeklerde $[(140 - \text{yaş}) \times \text{vücut ağırlığı (kg)}] / (72 \times \text{serum kreatininin})$

mg/dL) olup, kadınlarda bu değerin yüzde seksen-beşi olarak hesaplanır (32,33). Tanısı doğrulanmış masif olmayan embolinin akut faz tedavisinde, antikoagülan tedavi mutlak kontrendike ise inferior vena kava filtresi uygulanabilir (34).

Yaşlılarda antikoagülan tedavide sırasıyla DMAH'ler veya fondaparinux tercih edilmektedir. DMAH'ler monitörizasyon gerektirmemesi, yüksek etkinlik, güvenilirliği ve heparin ilişkili trombositopeniye sebep olmamaları nedeniyle unfraksiyone heparine kıyasla tercih edilmektedir (35). Bu yaş grubunda böbrek yetmezliğinin sık olması bu ilaçların reçetelendirmesini sınırlandırmaktadır. Ancak bu konu da tartışmalı bir durumdur. DMAH'lerin böbrek yetmezliğinde kanama riskinin değerlendirildiği 12 çalışmayı içeren bir değerlendirme yazısında, majör kanama riski kreatin klirensi < 30 mL/dakika olanlarda, ≥ 30 mL/dakika olanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (%5-2.4) (36). Ancak DMAH tedavisinin sağlıklı genç ve yaşlılarda karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise ilacın yaşlıların böbreklerinde biriktiği gösterilmiştir. DMAH'ler ile ilgili olarak günlük pratikte sık uygulanan doz azaltılması ile ilgili günümüzde yeterli kanıt yoktur (35). Bu veriler, kreatin klirensi sınır değerlerde saptanan hastalarda bu ilaçların dikkatle reçete edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

3.3 Yaşlı Hastalarda İdame Tedavi

İdame tedavide genç hastalardakine benzer olarak VKA'leri kullanılabilir. Yaşlı hastalarda akut parenteral tedavi en az beş gün verilmeli sonrasında kanama komplikasyonlarını azaltmak amacıyla başlangıçta düşük doz VKA verilerek, INR düzeyi 2.0-3.0 arasında tutulmalıdır. Yaşlı hastalarda eşlik eden hastalıklar, diyet ve polifarmasi nedeniyle VKA'nin serum düzeyi değişebilmekte, sık INR düzeyi bakılması gerekebilmektedir. İlaça bağlı kanama riski özellikle yaşlılarda ilacın yazılması için tereddüt oluşturmaktadır (37,38). Ancak 80 yaş üzerindeki 4000 den fazla hastada yapılan bir çalışmada, VKA verilerek dikkatle monitörize edildiğinde kanama oranının düşük olduğu saptanmıştır (1.87/100 hasta-yılı). Bu çalışmanın sonucunda hastalara yeterli düzeyde bilgi verilmesi ve kan düzeylerinin yakından takibi ile VKA ilişkili kanama oranlarının azaltılabileceği vurgulanmıştır (39).

İdame tedavide diğer seçenek, yeni oral antikoagülanlardır. Bunlar direkt trombin inhibitörü olan dabigatran ile direkt faktör Xa inhibitörleri rivaroxaban, apixaban ve edoxabandır. Bu ilaçlar, VTE tedavisinde, randomize, çift-kör, geniş ölçekli çalışmalarla DMAH/VKA ile etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırıldığında benzer etkinlikte ve daha güvenilir olduğu saptanmıştır. Genel olarak da daha az oranda intrakraniyal kanamaya sebep olduğu saptanmıştır (16,18).

Yeni oral antikoagülanların yaşlılarda gelişen VTE'de kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Dabigatranın yaşlılarda kullanımı ile ilgili en önemli sorun %80'nin renal yolla atılıyor olması ve Warfarine kıyasla daha fazla dispepsiye sebep olmasıdır (%11'e %5.8) (40). Faktör Xa inhibitörlerinin avantajı çoğunlukla extrarenal yolla atılması olsa da; riva-

roksabanın üçte biri, apiksobanın ise dörtte biri renal yolla atılmaktadır. Bu nedenle bu dört ilacın ileri yaşta ve renal yetmezlikte azaltılmış dozda kullanılması önerilmektedir. Ancak günümüzde azaltılmış dozlar kullanarak yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Yine rivaroxabanın güvenlik açısından edoxaban ile karşılaştırıldığı çalışmalarda rivaroxabanın daha güvenilir olduğu, edoxabanın ise ileri yaş, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği ve düşük vücut ağırlığında kanama riskinin arttığı gösterilmiştir (16,41). Faktör Xa inhibitörlerinin bir diğer dezavantajı ise çoğunluğunun CYP-3A4 yoluyla karaciğerde metabolize edilmesi; komorbid hastalığı olan yaşlı hastalarda ilaç etkileşimi olmasıdır (16).

Yeni oral antikoagülanların kan düzeyi takibi gerektirmemesi gibi avantajına rağmen; etkinliğinin değerlendirilememesi, yüksek maliyeti ve akut kanama durumunda spesifik antidotunun olmaması en önemli problemlerendir. Bu ilaçlar VKA'ne alternatif ilaçlar olarak görülse de, yaşlı hastalarda kanama riski açısından böbrek rezervi (kreatin klirensi ile) değerlendirilmelidir (16,18). Yaşlı hastalarda bu ilaçların kullanımıyla ilgili daha çok çalışmaya ve klinik deneyime ihtiyaç vardır.

SONUÇ

PE' deki tanı stratejileri ve tedavideki gelişmelere rağmen; yaşlı hastalardaki tanısı ve tedavisi halen tartışmalıdır. Yaşlı hastalarda PE'den kuşkulanan ve tanı algoritmalarını kullanmak hastalığın tanısında önemlidir. D-Dimer ölçümleri sırasında yaşa bağlı beklenen sınır değerinin daha yüksek olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. D-Dimer ölçümü ve klinik olasılık skorlarının kullanılması görüntüleme yöntemlerinin gereksiz kullanımını azaltacaktır. Tedavi planlaması sırasında hastanın ek hastalıkları ve kullandığı ilaçları ile böbrek rezervinin değerlendirilmesi kanama riskinin azaltılması açısından hayati önem taşımaktadır. Tedavide yeni oral antikoagülanların yaşlılarda kullanımı ile ilgili detaylı çalışmalara ve klinik deneyimlere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kearon C. *Natural history of venous thromboembolism. Circulation* 2003; 107(23 Suppl 1): I22-30.
2. Weberova D, Weber P, Kubsova H, Meluzinova H, Polcarova V, Ambrosova P, et al. *Occurrence of pulmonary embolism among 260 in-patients of acute geriatric department aged 65+ years in 2005–2010. Adv Gerontol.* 2012; 25: 506–512.
3. Goldhaber SZ, Bounameaux H. *Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Lancet* 2012; 379(9828): 1835-46.
4. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. *Management of Pulmonary Embolism. An Update. J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 976–90.
5. Righini M, Le Gal G, Perrier A, Bounameaux H. *The challenge of diagnosing pulmonary embolism in elderly patients: influence of age on commonly used diagnostic tests and strategies. J Am Geriatr Soc.* 2005; 53: 1039–1045.

6. Arseven O, Okumus NG, Ongen G, Müsellim B. Turkish Thoracic Society Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Thromboembolism in 2015. Istanbul, 2015.
7. Heit JA. The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28: 370-372.
8. Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012; 25(3): 235-42.
9. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(1): 1-7.
10. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007; 44(2): 62-9.
11. Tas Gülen S. Pulmonary Thromboembolism: Definition and Epidemiology. *Turkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2016; 9(1): 1-5.
12. Cefalo P, Weinberg I, Hawkins BM, Hariharan P, Okechukwu I, Parry BA, et al. A Comparison of Patients Diagnosed With Pulmonary Embolism Who Are >65 Years With Patients <65 Years. *Am J Cardiol* 2015; 115: 681-686.
13. Polo HF, Buzzini C, Orenti A, Punzi V, Molteni M, Primitz L, et al. Prognostic value of D-dimer in elderly patients with Pulmonary Embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; Oct 42(3): 386-92.
14. Zwierzina D, Limacher A, Mean M, Righini M, Jaeger K, Beer HJ, et al. Prospective comparison of clinical prognostic scores in elderly patients with pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2270-6.
15. Goldhaber SZ, Elliot CG. Acute Pulmonary Embolism: Part I Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis. *Circulation* 2003; 108: 2726-2729.
16. Ebadi HR, Righini M. Diagnosis and management of pulmonary embolism in the elderly. *European Journal of Internal Medicine* 2014; 25(4): 343-349.
17. Weber P, Weberova D, Kubesova H, Meluzinova H. Pulmonary Embolism in the Elderly. Significance and Particularities. Cobanoglu U, editor. *Pulmonary embolism.* ISBN 978-953-51-0233-5, InTech, March 3, 2012. p.37-66.
18. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35(43):3033-69, 3069- 3069.
19. Righini M, Gal GL, Perrier A, Bounameaux H. The Challenge of Diagnosing Pulmonary Embolism in Elderly Patients: Influence of Age on Commonly Used Diagnostic Tests and Strategies. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1039-1045.
20. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest* 2005; 127(3): 1051-1053.
21. Righini M, Perrier LG, Bounameaux H. Effect of age on the assessment of clinical probability of pulmonary embolism by prediction rules. *Thromb Haemost* 2004; 2: 1206-8.
22. Douma RA, Le GG, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010; 340: 1475-82.
23. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multi detector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371: 1343-52.
24. Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, Roos A, Dekkers OM, Huisman MV. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography inpatients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1491-8.

25. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, Beek EV, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* 2005; 5(6): 1-13.
26. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juched E, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004; 91:187-195.
27. Wells PS, Anderson DR, Ginsberg J. Assessment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism by the combined use of clinical model and non invasive diagnostic tests. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 643-56.
28. Stein PD, Matta F. Treatment of unstable pulmonary embolism in the elderly and those with comorbid conditions. *Am J Med* 2013; 126: 304-10.
29. Zhang Z, Zhai Z, Liang L, Liu F, Yang Y, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research* 2014; 133: 357-363.
30. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014; 129: 479-86.
31. Eryılmaz U, Taş-Gülen S, Akgüllü C, Alperen E, Elbek O. Ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for pulmonary embolism. *Anatol J Cardiol* 2015; 15: 509-14.
32. Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 356-60.
33. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
34. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 419-94.
35. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JJ, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 24-43.
36. Lim W, Dentali F, Eikel JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006; 144: 673-84.
37. Siguret V, Gouin I, Debray M, Perret-Guillaume C, Boddaert J, Mahe I, et al. Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: a safe and accurate regimen. *Am J Med* 2005; 118: 137-42.
38. Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosetto A, Ageno W, Palareti G. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation* 2011; 124: 824-9.
39. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2044-50.
40. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51
41. Yates SW. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a focus on the older patient. *Int J Gen Med* 2013; 6: 167-80.

