

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Dr.Öğr. Üyesi Ömer SALT

**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK ARAŞTIRMA VE
UYGULAMA MERKEZİ ERİŞKİN ACİL SERVİSİNDE
PULMONER EMBOLİ TANISI ALAN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Selim TETİK

EDİRNE – 2018



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanmasında gösterdiği her türlü destek ve yardımlarından dolayı Trakya Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ve tez danışmanım Dr.Öğr. Üyesi Ömer SALT'a, uzmanlık eğitimimin her anında yardımlarını ve katkılarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı Doç.Dr.Mustafa Burak SAYHAN'a, hayatımın her anında yanımda olan ve bana hep destek olan eşim Seyide TETİK'e, beni bu günlere ulaştıran sevgili aileme ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
PULMONER EMBOLİ.....	3
RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
LABORATUVAR BULGULARI	10
KARDİYAK DEĞERLENDİRME	12
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	13
KILAVUZLAR EŞLİĞİNDE TANI STRATEJİLERİ	17
TEDAVİ	20
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	25
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	56
SONUÇLAR.....	66
ÖZET	69
SUMMARY	71
KAYNAKLAR.....	73
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AF	: Atriyal Fibrilasyon
AKG	: Arter Kan Gazı
AUC	: Area Under of Curve-Eğri Altındaki Alan
BNP	: Brain Natriuretik Peptit
BTA	: Bilgisayarlı Tomografi Toraks Anjiyografi
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagülopati
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	: Derin Ven Trombozu
EF.	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyogram
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: European Cardiology Society-Avrupa Kardiyoloji derneği
FDP	: Fibrin Degradation Products-Fibrin Yıkım Ürünleri
Hb	: Hemoglobin
HİT	: Heparin ilişkili Trombositopeni
MI	: Miyokard Enfarktüsü
NSR	: Normal Sinüs Ritmi
Op	: Operasyon
PAAG	: Postero-Anterior Akciğer Grafisi
PAB	: Pulmoner Arter Basıncı
PE	: Pulmoner Emboli

PESI : Pulmonary Embolism Sevirity Index- Pulmoner Emboli Şiddet Endeksi
PDW : Platelet Dağılım Genişliği
PLO : Platelet/Lenfosit Oranı
PLT : Platelet
PAI-1 : Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
ROC : Receiver Operating Characteristic
SVD : Sağ Ventrikül Dilatasyonu
SVY : Sağ Ventrikül Yetmezliği
TAFI : Fibrinoliz İnhibitörü
tPA : Doku Plazma Aktivatörü
UFH : Unfraksiyone Heparin
VKA : Vitamin K Antagonisti
VPS : Ventilasyon/perfüzyon Sintigrafisi
VTE : Venöz Tromboemboli
WBC : White Blood Cell-Lökosit
YOAK : Yeni Nesil Oral Antikoagülan

GİRİŞ ve AMAÇ

Pulmoner emboli (PE) terimi sıklıkla venöz sistemin herhangi bir yerinden kopan trombüsün; daha nadiren tümör parçacıkları, septik materyal, hava, yağ parçacıkları nedeni ile pulmoner arter ana ve/veya dallarının tıkanması sonucu oluşan klinik tabloyu tanımlar (1, 2). Dünya genelinde akut myokard infarktüsü ve inmeden sonra en sık görülen kardiyovasküler hastalıktır (3).

Pulmoner tromboemboli risk faktörleri kalıtsal ve edinsel olmak üzere ikiye ayrılır. Risk faktörleri genel olarak endotel hasarı, staz ve hiperkoagulabilite üzerinden oluşur. Kalıtsal risk faktörleri arasında Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, protein S ve protein C eksikliği, hiperhomosisteinemi, antifosfolipid sendromu bulunur. Edinsel risk faktörleri kalıtsal risk faktörlerine göre oldukça fazladır; ancak çoğu pulmoner emboli olgusunda altta yatan herhangi bir neden bulunmayabilir. İmmobilizasyon, derin ven trombozu, kalp yetmezliği, majör cerrahi işlemler, kanser, kemoterapi, hormonoterapi, sigara kullanımı, obezite ve ileri yaş pulmoner emboli için iyi tanımlanmış edinsel risk faktörleridir (4, 5).

Pulmoner embolide en sık görülen klinik bulgular nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, hemoptizi ve senkoptur. Bu semptomların hiç birisi pulmoner emboliye özgün olmadığı ve pek çok hastalıkta görülebildiği için tanıyı güçleştirir. Tanı ve tedavide gecikme morbidite ve mortaliteyi arttırdığı için bu semptomlarla başvuran hastalarda PE tanısı akıldan çıkarılmamalıdır (6, 7). Hastalarda inflamasyon, hipoksi, anaerobik solunum ve myokard

hasarına bağı laktat, troponin, pro-BNP, didimer yüksekliğı izlenir. Yapılan çalışmalarda laktat, troponin ve pro-BNP artışı mortalite ile ilişkili bulunmuştur (8, 9).

Pulmoner emboli hastalarında elektrokardiyografide normal sinüs ritmi izlenebileceğı gibi; sinüs taşikardisi, sağı dal bloğu, atriyal aritmi, V1 de QR dalgası, V1-V4 arası T dalgasında negatifleşme, V4-V6 da ST ökmesi, V1-aVR-DIII'de ST segment yükselmesi ve S1Q3T3 paterni izlenebilir. PE'de elektrokardiyografi bulguları özğün değıldir ancak hem tanıyı kuvvetlendirmek; hemde alternatif tanıları dışlamak için mutlaka her hastada çekilmelidir. Ekokardiyografide ise sağı ventrikül dilatasyonu, sağı ventrikül yetmezliğı, sağı kalpte serbest dolaşan trombüs, pulmoner hipertansiyon ve McConnel belirtisi görülebilir; sağı ventrikül dilatasyon/yetmezliğı olan olgularda daha fazla mortalite izlendiğı saptanmıştır (10, 11).

Pulmoner emboli tanısı konulurken hastaların başvuru şikayetleri, laboratuvar bulguları, yanında klinik olasılık skorlamaları ve görüntüleme yöntemleri kullanılır. En sık kullanılan ve kabul görmüş klinik olasılık skorlamaları Wells ve Geneva skorlama sistemidir. Günümüzde emboli tanısı için altın standart görüntüleme yöntemi kontrastlı multidedektör bilgisayarlı tomografidir. Kontrastlı görüntülemenin kontreendike olduğı hastalarda, gebelerde ve ayaktan takip edilen hastalarda ventilasyon-perfüyon sintigrafisi kullanılabilir (12).

.Pulmoner emboli olgularının tedavisinde ihtiyacı olan tüm olgulara oksijen desteğı, uygun analjezi ve kontrollü sıvı desteğı yapılmalıdır. Hipotansiyonu olan, şok durumunda olan ve ileri derece sağı ventrikül yetmezliğı olan olgulara trombolitik tedavi uygulanmalıdır. Mortaliteyi azalttığı ve rekürrens embolileri önlediğı için tüm hastalar antikoagüle edilmelidir. Antikoagulasyon tedavide uygun hasta seğımi ile unfraksiyone heparin, düşük moleköl ağırlıklı heparin, vitamin K antagonistleri (varfarin) ve yeni nesil oral antikoagulanlar (dabigatran, apiksaban, rivaroksaban) kullanılabilir. Antikoagulasyon kontreendikasyonu olan veya tekrarlayan emboli atakları olan olgularda vena kava filtreleri ve cerrahi embolektomi tedavi seğınegi olarak değıerlendirilebilir (13).

Çalışmamızda 01.01.2015-31.12.2017 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi Acil Servis ünitesinde pulmoner emboli tanısı alan 205 hastaya ait demografik veriler, risk faktörleri, klinik bulgular, laboratuvar bulguları, görüntüleme yöntemleri, verilen tedaviler ve mortalite ilişkileri retrospektif olarak taranarak hem literatür verileri ile karşılaştırmak hemde mortalite ile ilişkili faktörleri saptamak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

PULMONER EMBOLİ

Pulmoner tromboemboli venöz sistemden kaynaklanan trombüsün pulmoner arter ve dallarını tam veya kısmi olarak tıkamasıyla oluşan klinik tablodur. En sık nedeni alt ekstremitelerde derin ven trombozundan (DVT) kopan trombüs olmakla birlikte, nadiren tümör parçacıkları, hava, yağ, septik materyal ve amniyotik sıvı kaynaklı emboli de gelişebilir (1). Sıklıkla derin ven trombozu ile birlikte görüldüğünden venöz tromboemboli (VTE) olarak adlandırılır.

Epidemiyoloji

Pulmoner emboli; akut miyokard infarktüsü (MI) ve inmeden sonra en sık görülen üçüncü kardiyovasküler hastalıktır (3). Hastaların bir kısmı tanı konulamadan hayatlarını kaybettiği için net prevalansı bilinmemektedir. Sıklığı ülkelere ve cinsiyete göre değişmektedir. Görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılmaya başlanması ile insidansı artmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir çalışmada 1993-1998 yılları arasında PE insidansı 62,1/100.000 iken, 1998-2006 arası bu insidans 112,3/100.000 olarak saptanmıştır (14). Yine ABD'de 1985-2009 yıllarını kapsayan bir çalışmada VTE insidansı 1985 yılında 73/100.000 olarak bulunmuş iken, 2009 yılında bu insidans 133/100.000 olarak saptanmıştır (15). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 500.000-600.000 kişinin PE geçirdiği öngörülmektedir (16). Norveç'te yapılan bir çalışmada, iki yıllık izlem sonucunda VTE insidansı 1,43/1000 olarak saptanmıştır (17). Fransa'da yapılan bir çalışmada ise PE insidansı 0,6/1000 olarak tespit edilmiştir (18). Altı Avrupa ülkesini kapsayan ve 454,4 milyonluk

nüfus üzerinde yapılan epidemiyoloji çalışmasında; yıllık 370.000 VTE ilişkili ölüm tespit edilmiştir (19). Kardiyak cerrahi sonrası ölümlerde etyolojiye yönelik 468 olgu ile yapılan otopsi çalışmasında; PE prevalansı %6,6 olarak saptanmıştır (20). Kış aylarında VTE sıklığı arttığını gösteren çalışmalar mevcutken; mevsimsel değişiklik göstermediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (21, 22).

PULMONER EMBOLİDE RİSK FAKTÖRLERİ

Pulmoner emboli ve derin ven trombozunun risk faktörleri benzerdir. Kalıtsal veya edinse, değiştirilebilen veya değiştirilemeyen, provakatif veya nonprovakatif birçok risk faktörü mevcuttur.

Venöz tromboemboli insidansı yaşla belirgin olarak artar ve 40 yaşından sonra her 10 yılda bir risk iki katına çıkar (23, 24). Geçirilmiş venöz tromboemboli öyküsü, >3 gün yatak istirahati, uzun süreli immobilizasyon ve hastanede yatış venöz tromboemboli için yüksek risk faktörleridir (24, 25). Yatan hastalar incelendiğinde bu riskin; dahili hastalar için %10-20, genel cerrahi hastalarında %15-40, omurilik cerrahisi sonrası ise %60-80 civarında olduğu tespit edilmiştir (26).

Kanser VTE riskini belirgin olarak arttıran iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Kanserli olgularda VTE riski iki-yedi kat artar (27, 28). Bu risk pankreas kanseri, akciğer kanseri, hematolojik kanserler ve gastrointestinal kanserlerde daha belirgin; mesane kanseri, farenks kanseri ve oral kavite kanserlerinde ise pulmoner emboli riski daha azdır (27-29).

Genetik trombofili yapan nedenler (Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, hiperhomosisteinemi) ve antifosfolipid sendromunda VTE insidansı artar (5). Kalp yetmezliği ve akut miyokard infarktüsü PE riskini belirgin olarak arttırır. Ejeksiyon fraksiyonu<20 olan hastalarda PE prevalansının 38 kat arttığı izlenmiştir (30).

Kadınlarda hormonal değişimler nedeniyle VTE riski yüksektir. Gebelikte özellikle son trimester ve postpartum 6 hafta içinde pulmoner emboli riski normal popülasyona göre 60 kat daha fazladır (31, 32). Fertil kadınlarda oral kontraseptif kullanımı ve post-menopozal dönemde herhangi bir nedenle hormon replasman tedavisi kullanımı pulmoner emboli riskini artırır (33, 34).

Hiperviskozite sendromu, kronik kan transfüzyonu ve uzun süreli eritropoetin kullanımında venöz tromboemboli riski artar (35). Romatolojik hastalıklarda ve uzamış venöz kateter kullanımında VTE riski artar (4).

Yukarıdaki riskler dışında obezite (vücut kitle indeksi $>29 \text{ kg/m}^2$) ve sigara kullanımı (>25 adet sigara/gün), kronik obstruktif akciğer hastalığı ile birlikte sigara kullanımı pulmoner emboli gelişme riskini artırır (36, 37). Bu kadar fazla risk faktörü olmasına rağmen PE hastalarının %30'unda herhangi bir risk faktörü bulunmayabilir (38).

Türk Toraks Derneği Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporuna göre VTE risk faktörleri kazanılmış ve genetik olarak sınıflandırılmıştır ve Tablo 1'de gösterilmiştir (5).

Tablo 1. Venöz tromboembolizm risk faktörleri (5)

Kazanılmış risk faktörleri	Genetik risk faktörleri
• İmmobilizasyon • Kanser • Kemoterapi • Alt ekstremitte kırığı • Majör cerrahi (pelvik,spinal) • Majör travma • Kalp yetmezliği • Myokard infarktüsü • İnme • Oral kontraseptif kullanımı • Estrojen replasman tedavisi • Gebelik • Obezite • İleri yaş • Nefrotik sendrom • Polisitemia vera	• Faktör V Leiden mutasyonu • Protrombin G20210A mutasyonu • Protein S eksikliği • Protein C eksikliği • Hiperhomosisteinemi • Antitrombin III eksikliği • Faktör VIII artışı • Konjenital disfibrinojenemi • Plazminojen eksikliği • Faktör IX artışı • Antifosfolipid sendromu

PATOGENEZ

Venöz tromboemboli için risk faktörleri 19. yüzyılın ortalarında Virchow tarafından tanımlanmaya başlanmıştır. ‘Virchow triadı’ olarak bilinen bu risk faktörleri ‘endotel hasarı, staz ve hiperkoagulabileden’ oluşur (39). Hemostaz fizyolojisinde endotel hasarına cevap olarak vazokonstriksiyon, trombosit göçü, adhezyon, agregasyon ile primer koagulasyon, pıhtılaşma faktörleri ile de sekonder hemostaz oluşur. Endotel hasarı (travma, cerrahi, santral kateter, tümör yayılımı) sonrası staz (immobilizasyon, obezite, kalp yetmezliği) durumunda hiperkoagülabilite (genetik ve kazanılmış venöz tromboemboli risk faktörleri) ile beraber trombüs oluşumu artar.

Pulmoner emboli oluşumunda altta yatan en sık neden; alt extremitelerde yer alan derin ven trombozudur (40). PE en sık iliofemoral ve popliteal venlerden kaynaklansa da, diğer periferik ve sistemik venlerden kopan trombüslerle de oluşabilir (41). DVT’den kopan trombüs vena cava inferior yolu ile önce sağ atriüme oradan sağ ventriküle gelir. Sağ ventriküldeki trombüs pulmoner kapak aracılığı ile pulmoner arterlere ulaşır. Pulmoner arterlerde oluşturduğu kısmi veya tam tıkanıklığa göre klinik bulgu verir. Küçük trombüsler ana pulmoner arter bifurkasyonundan geçerek sadece uç dalları tıkararak klinik bulgu vermeyebilir veya pulmoner infarkta neden olarak plörötik göğüs ağrısı ve hemoptizi oluşturabilir (42). Akciğerlerde ventilasyon-perfüzyon bozukluğu, şant oluşturarak gaz alışverişine engel olur ve hipoksiye neden olur. Pulmoner arterlerdeki tıkanıklığa bağlı pulmoner arter basıncı artar, pulmoner vasküler dirençte artış izlenir. Genel olarak pulmoner arter yatağının %30-50’si tıkanmadan pulmoner arter basıncı artmaz (43, 44). Salgılanan tromboksan A2, serotonin, kompleman C3a ve C5a pulmoner vasküler direnç artışına katkıda bulunur (45). Artan pulmoner arter basıncı ile sağ ventrikülde hipertrofi, dilatasyon ve disfonksiyon oluşur. Sağ ventrikül yetmezliğine bağlı aritmi izlenebilir. Artan sağ ventriküler disfonksiyon sonucu interventriküler septum basısına bağlı kardiyak outputta azalma, sol ventrikül yetmezliği, hipotansiyon, şok, senkop ve ölüm izlenebilir (46, 47).

KLİNİK SEMPTOM VE BULGULAR

Pulmoner emboliye bağlı klinik bulgular asemptomatik olgulardan, kardiyojenik şok ve ani ölüme kadar çeşitlilik gösterir. Klinik belirti ve bulguların hiç birisi pulmoner emboliye

özgül değildir, ve diğer kardiyovasküler ve solunumsal hastalıklarla benzer semptomlar izlenir. Semptomların şiddeti emboli şiddetine ve ek hastalıklara göre değişebilir.

Hastalarda DVT'na bağlı genellikle tek bacakta ağrı, şişlik, kızarıklık, hassasiyet, ısı artışı, bacak venlerinde belirginleşme ve Homans bulgusu pozitifliği (hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken ayağın dorsofleksiyonu ile baldırda ağrı gelişmesi) izlenebilir (48).

Pulmoner emboli hastalarında en sık görülen semptomlar nefes darlığı, göğüs ağrısı ve senkoptur (49, 50). Pulmoner embolide en sık semptom nefes darlığıdır, ani bir şekilde veya kademeli olarak gelişebilir, olguların %85'inde izlenir (6). Göğüs ağrısı genellikle distal emboliye bağlı gelişen plevral inflamasyon ve pulmoner infarkta bağlı oluşabilir, plörotik tarzda veya kardiyak ağrıyı düşündürecek şekilde substernal olabilir (51). Pollack ve ark.ları (52) tarafından 1880 hasta üzerinde yapılan çalışmada; hastaların %39,4 ünde plörotik göğüs ağrısı, %15,2'sinde substernal göğüs ağrısı, %11-23'ünde ise öksürük saptanmıştır. Pulmoner arter uç dallarının tutulmasına ve devamlı öksürüğe bağlı hemoptizi izlenebilir. Hemoptizi olguların %5-9'u arasında izlenir (7, 52).

Kardiyak output azalmasına bağlı senkop gelişebilir. Bu yılın başında yayınlanan çok merkezli 1716 hasta içeren bir çalışmada; 458 olguda (%26,6) senkop-presenkop izlenmiş ve senkop geçiren hastalarda daha fazla mortalite tespit edilmiştir (53). 552 hasta ile yapılan başka bir çalışmada senkop sıklığı %12,3 olarak saptanmış ve senkoplu olgularda daha fazla hipotansiyon ve sağ ventrikül yetmezliği izlenmiştir (54). Güney Kore'de yapılan retrospektif bir çalışmada ise 1080 olgunun sadece 45(%4,2) inde senkop izlenmiş ve senkoplu olgularda daha fazla santral PE, sağ ventrikül yetmezliği ve yüksek troponin düzeyleri saptanmıştır (55).

Hastalarda semptomlara ek olarak taşipne, taşikardi, hipotansiyon ve ateş izlenebilir. ABD'de 334 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %39'unda taşipne, %33'ünde taşikardi izlenmiştir (56). Plevral inflamasyona ve vücudun inflamasyona karşı cevabı olarak olguların %7'sinde gelişen ateş izlenebilir (6). Hipotansiyon masif PE olgularında siktir, 704 hasta ile yapılan bir çalışmada 49 olguda (%6,9) hipotansiyon izlenmiştir (57). Masif pulmoner embolide hipotansiyon, şok ve kardiyak arrest gelişebilir.

TANISAL TESTLER

Pulmoner emboli tanısı özgeçmiş, klinik bulgular, klinik olasılık sınıflamaları, laboratuvar parametreleri, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve görüntüleme yöntemleri ile konulur.

Klinik olasılık skorlamaları

Pulmoner embolide tanı koymak güç olduğu için klinik semptomlar, bulgular ve özgeçmiş özelliklerine göre klinik olasılık skorları kullanılır. Klinik olasılık skorları basit, kolay ve net sorulardan oluşur ve kullanıcılara zaman kazandırır. Klinik olasılık skorlamaları sayesinde ileri tetkikler azaltılmıştır. En sık kullanılan iki skor Wells' ve Geneva skorlama sistemidir.

2000 yılında Wells ve arkadaşları (58) tarafından Kanada'da tanımlanan skorlama sistemine göre; 3 adet özgeçmişe ait soru (geçirilmiş pulmoner emboli/DVT öyküsü, son 4 haftada geçirilmiş cerrahi/ immobilizasyon öyküsü, aktif kanser öyküsü), 1 adet semptom sorgusu (hemoptizi), 2 adet fizik muayene bulgusu (nabız>100, DVT klinik bulguları) ve pulmoner emboliden daha olası bir klinik tanı olmamasına göre değerlendirilir. Skorlama sonucuna göre 0-1 puan alınırsa düşük risk, 2-6 arası puan orta risk, >6 puan yüksek risk olarak değerlendirilir. Düşük riske sahip hastalarda pulmoner emboli görülme olasılığı %10, orta riskte %30 iken yüksek riskli hastalarda >%65 olarak tespit edilmiştir (58). Wells' klinik olasılık skorlama sistemi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Wells' klinik olasılık skorlama sistemi (58)

• DVT klinik bulgu ve semptomları	3 puan
• Alternatif tanı olmaması	3 puan
• Taşikardi (Nabız>100)	1,5 puan
• Son 1 ayda geçirilmiş cerrahi veya immobilizasyon	1,5 puan
• Geçirilmiş PE/DVT öyküsü	1,5 puan
• Aktif kanser	1 puan
• Hemoptizi	1 puan
Toplam puan 0-1 puan: Düşük risk 2-6 puan: Orta risk >6 puan :Yüksek risk	

Wells’ dışında en sık kullanılan skorlama sistemi ‘‘Geneva Skorlama sistemi’’ 2006 yılında İsviçre (Cenevre) ve Fransa ortak yapımı olarak uyarlanmıştır (59). Bu sistemde Wells’ de olan alternatif tanı olmaması kriteri klinisyen bağımlı olduğu ve tecrübe ile değişebileceği için çıkarılmıştır; bunun yerine yaş kriteri eklenmiştir. Skorlama sonucuna göre 0-3 puan alınırsa düşük risk, 4-10 arası puan orta risk, >10 puan yüksek risk olarak değerlendirilir. Pulmoner emboli gelişme riskleri Wells’ ile benzerdir. Wells ve Modifiye Geneva skorlama sistemleri klinik olarak başvuran çoğu hastada kullanılabilir, ancak Geneva skorlama sistemi ayaktan hastalar için tasarlandığından yatan hastalar için Wells’ skorlama sistemi daha iyi sonuç verir (60). Geneva skorlama sistemi Tablo 3’te gösterilmiştir

Tablo 3: Modifiye Geneva klinik olasılık skorlama sistemi

• >65 yaş	1 puan
• 1 ay içinde geçirilmiş cerrahi/ alt ekstremitte kırığı	2 puan
• Aktif malignite	2 puan
• Hemoptizi	2 puan
• Geçirilmiş DVT/PE öyküsü	3 puan
• Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3 puan
• Tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4 puan
• Nabız:75-94/dk	3 puan
• Nabız>95/dk	5 puan
Toplam puan 0-3 puan: Düşük risk 4-10 puan: Orta risk >10 puan: Yüksek risk	

Klinik olasılık skorlamalarının yanında hekimlere yol göstermek adına dışlama kriterleri bulunmaktadır. Düşük riskli hastalarda ileri tetkik ve görüntülemelere engel olmak için kullanılırlar. Bu amaçla 2004 yılında PERC (Pulmoner Emboli Rule Out Criteria- Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri) tanımlanmıştır (61). Sekiz maddeden oluşan bu kriterden herhangi biri pozitifse ileri tetkik gereklidir. Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri sıfır olan olgularda pulmoner emboli gelişme riski oldukça düşüktür. 2012’de yapılan meta analize göre PERC ile yapılan 11 çalışmada toplam 13.885 olguda pulmoner emboli gelişme

riski %0,5 olarak saptanmıştır ve PERC %97 sensitif olarak saptanmıştır (62).Tablo 4’te PERC kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 4. Pulmoner emboli dışlama kriterleri (PERC)

• Yaş <50
• Nabız <100/dk
• Oda havasında parmak ucu oksijen saturasyonu >94
• Hemoptizi olmaması
• Geçirilmiş DVT/PE olmaması
• Son 1 ay içinde geçirilmiş cerrahi veya travma öyküsünün olmaması
• Östrojen kullanımı olmaması
• DVT bulguları olmaması

LABORATUVAR BULGULARI

D-dimer

Koagülasyon kaskadında sekonder hemostaz sonucunda sağlam fibrin polimerleri oluşur. Oluşan fibrin plazmin aracılığı ile önce fibrin monomerlerine daha sonrada fibrin yıkım ürünü olan d-dimer ve fibrin yıkım ürünlerine (fibrin degradation products =FDP) dönüşür. Bu olaya fibrinoliz denir. İnaktif plazminojenin fibrinolize aracılık edebilmesi için aktif form olan plazmine dönüşmesi gerekir. Bu dönüşümü doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz arttırırken, plazminojen aktivasyon inhibitörü (PAI-1) ve trombin ile aktive edilebilir fibrinoliz inhibitörü (TAFI) azaltır, ve vücutta doğal bir denge sağlanır (63). D-dimer fibrinolizden 2 saat sonra kanda tespit edilebilir (64).

D-dimer ölçümü farklı yollar ile yapılabilir. Bunlar enzyme-linked immuno-sorbent assays (ELİSA),enzyme-linked immunofluorescence assays (ELFA),latex ile geliştirilmiş immuno-turbidimetrik veya nefelometrik ölçüm olarak sayılabilirler (65). Pulmoner emboli tanısında bu metodların sensitiviteleri ELFA için %97,ELISA için %95 ve latexli yöntem için %95 olarak saptanmıştır (66). Yüksek sensitiviteleri nedeniyle klinik olasılık skorlarından düşük puan alan hastalarda d-dimer düzeyi normalse pulmoner emboli büyük oranda

dışlanabilir.D-dimer ve klinik olasılık skorlamaları ile PE dışlanan olgularda 3 aylık venöz tromboemboli riski<%1 olarak saptanmıştır (67). 2009 yılında Carrier ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde klinik olasılık skorlamaları ve düşük d-dimer düzeyleri ile PE dışlanan 2166 olguda 3 aylık venöz tromboemboli riski:%0,14 olarak tespit edilmiştir (68).

D-dimer ölçümleri yüksek sensitif olmalarına rağmen diğer hastalıklardada artabileceği için spesifiteleri düşüktür o yüzden didimer yüksek olması tanı koydurmaz, ileri görüntüleme ve ekokardiyografik tetkik yapmak gerekir. Pulmoner emboli dışında d-dimer düzeyini arttıran hastalıklar; ileri yaş, akut miyokard infarktus, aort diseksiyonu, akut hemorajiler,disemine intravasküler koagulapati (DIC), gebelik, infeksiyon, cerrahi, travma, preeklampsi, siroz ve hemoliz yapan hastalıklar olarak sıralanabilir (69-71). İleri yaşta d-dimer düzeyleri arttığı için pulmoner emboli için duyarlılıkları azalmaktadır (72). 50 yaşın üzerinde ki hastalar için yaş x10 cut-off sınırının kullanılmasının sensitivitesi (%97) yüksektir (72, 73).

Arter kan gazı

Arter kan gazı (AKG) ölçümü PE hastalarında tanı koydurmaz, ancak klinik şüpheyi artırır. Kan gazında genellikle taşipneye bağlı hipoksi, hipokapni ve metabolik alkaloz mevcuttur. Kanada’da yapılan bir çalışmada akut PE hastalarının %57,9’unda hipoksi (PaO₂<80 mmHg), %44,4’unda hipokapni (PaCO₂<36 mmHg) saptanmıştır (74). Hastaların yarısına yakınında kan gazında anormallik izlenmeyebilir. İlerleyen dönemlerde hipovolemik şoka bağlı solunumsal veya metabolik asidoz izlenebilir. Kan gazında hipoksi olan hastalarda mortalite daha yüksektir (6).

Kardiyak enzimler

Sağ ventrikül dilatasyonu ve yetmezliği sonucunda kalbin kas tabakasının oksijen ihtiyacı karşılanamazsa kalp kasında gerilme ve enfarktüs gelişir; troponin I-troponin T ve pro-BNP salınımı artar. Becattini ve arkadaşlarının (8) yaptığı 1998-2006 yılları arasını kapsayan 1985 hastalık meta analizde; 618 olguda (%31) troponin düzeyi yüksekliği saptanmış ve troponin düzeyi yüksekliği olan olgularda mortalitenin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Sağ ventrikül dilatasyonu sonrası gerilim ile ilişkili olarak brain natriüretic peptid (BNP) düzeyleri artar (75). Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan 1800 hastalık çok merkezli bir çalışmada BNP düzeyi bakılan 661 olgunun 207’sinde (%31) BNP yüksekliği saptanırken aynı çalışmada troponin düzeyi bakılan 1287 olguda 424 olguda troponin yüksekliği saptanmıştır (52). Kardiyak troponin ve BNP artışı yapılan klinik çalışmalarda

mortalite ile ilişkili bulunmuştur (76, 77). O yüzden kardiyak enzim artışı güncel sınıflamada hastayı orta riskli PE olarak değerlendirmemizi sağlar (13).

Laktat

Laktat seviyesi hipoksiye ve oksijensiz solunuma bağlı olarak artar, organ disfonksiyonu belirteci olarak kullanılır ve organ yetmezliği, sepsis, travmada da artar (78). Güncel çalışmalar pulmoner embolide laktat düzeyinin arttığını ve laktat artışının mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. 2013 yılında 270 hasta ile yapılan çalışmada 81 olguda (%30) olguda laktat yüksekliği saptanmıştır (79). Laktat yüksek olan grupta tüm nedenlere bağlı mortalite %17,3 iken, laktat normal grupta %1,6, pulmoner emboliye bağlı mortalitede ise laktat yüksek grupta %13,6, laktat normal grupta %0,5 olarak saptanmıştır (79). 2015 yılında 496 normotansif PE olgularında yapılan başka bir çalışmada 135 olguda (%27,2) laktat yüksekliği saptanmış ve laktat yüksek grupta mortalitenin arttığı izlenmiştir (9).

KARDİYAK DEĞERLENDİRME

Elektrokardiyografi

Pulmoner embolide elektrokardiyografi (EKG) bulguları özgün değildir. Genellikle sağ yüklenme bulgularını ve yeni gelişen aritmileri gösterir. EKG’de normal elektrokardiyogram, sinüs taşikardisi, sağ aks sapması, sağ dal bloğu, yeni başlayan atriyal aritmi, V1 de QR dalgası, DIII derivasyonunda patolojik Q dalgası, V1-V4 arası T dalgasında negatifleşme, V4-V6 da ST çökmesi, V5-6 da derin S dalgası, V1-aVR-DIII derivasyonlarında ST segment yükselmesi ve S1Q3T3 paterni izlenebilir (5). Bajaj ve arkadaşlarının (56) yaptığı 334 PE olgusunu içeren çalışmada hastaların %53’ünde normal EKG, %31’inde sinüs taşikardisi, %6’sında S1Q3T3 paterni ve %6’sında atriyal fibrilasyon saptanmıştır. Elektrokardiyografi bulguları klinikle doğru orantılı olarak artar. Almanya’da yapılan majör PE’ye sahip 508 olguyu içeren bir çalışmada sinüs taşikardisi %68.5, S1Q3T3 paterni %22.5 ,atriyal aritmi %14.7, sağ dal bloğu %22.5, V4-V6 T negatifliği %34, D3-AVF de Q dalgası %10.6 saptanmıştır (80). Aynı çalışmada mortalite %23,2 olarak saptanmış ve senkop, hipotansiyon, atrial aritmi, komplet sağ dal bloğunun mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (80). 2015’de yapılan ve 5000’den fazla hastanın EKG bulgularının incelendiği meta analizde 6 adet EKG bulgusunun (atriyal fibrilasyon, sinüs taşikardisi, S1Q3T3 paterni, komplet sağ dal bloğu, aVR’de ST elevasyonu, V1-V4 derivasyonları arası T negatifliği) şok ve mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (81).

Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO) pulmoner emboli hastalarında hem tanıyı doğrulamak hemde alternatif tanıları dışlamak için kullanılır. Hızlı ve kolay kullanımı olduğu için klinisyenler tarafından sık kullanılır. Ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyonu (SVD), sağ ventrikül yetmezliği (SVY), sağ kalpte serbest dolaşan trombüs, pulmoner hipertansiyon ve McConnell belirtisi (sağ ventrikül serbest duvarı akinetik iken, kalbin apeksinin normal kasılması) görülebilir (82). Ayrıca alternatif tanılardan myokard infarktus, perikard tamponadı ve aort anevrizmasının dışlanmasını sağlar. Klinik olarak stabil hastalarda ilk planda kullanılması önerilmezken, unstabil hastalarda kullanımı önerilmektedir (13, 83, 84). Pozitif prediktif değeri yüksekken, negatif prediktif değeri %40-50 civarındadır. Bu yüzden normal saptanması PE tanısını dışlamaz (11, 85). Sağ kalpte serbest trombüs görülmesi ve McConnell belirtisi PE için özgüdür ve pozitif prediktif değeri yüksektir. Ekokardiyografide sağ kalp yetmezliği uzamış hastanede yatış ve yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (86). 2016'da yapılan çok merkezli bir çalışmada 12.441 olgunun 325'inde (%2,6) sağ ventrikülde serbest trombüs izlenmiştir ve aynı ekip tarafından diğer bir çalışmada sağ ventrikülde trombüs olan olgularda mortalitenin 3 kat daha fazla olduğu izlenmiştir (87, 88).

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Alt ekstremitte venöz sistem ultrasonografi

Pulmoner emboli hastalarının %30-50'sinde eşlik eden DVT olduğu saptanmıştır (89). Ultrasonografide DVT olgularında akım kısıtlanması ve kompresyon ile lümenin tam olarak komprese olmaması anlamlıdır. Derin ven trombozu kliniği olan hastalarda olan hastalarda kompresyon ultrasonografisinin sensitivite ve spesifitesi %95'in üzerindedir (90, 91). Kolay uygulanması, toksisite ve radyasyon riski olmaması nedeniyle DVT bulgusu olan her hastaya yapılmalıdır. Ultrasonografide tromboz saptanması PE tanısı konulmasa bile antikoagülan tedavi endikasyonudur.

Akciğer grafisi

Posterior-anterior akciğer grafisi (PAAG) kolay ulaşılabilen, kolay yorumlanabilen ve ucuz bir tetkik olduğu için acil servis pratiğinde sık kullanılır. Nefes darlığı ve taşikardi ile gelen hastalarda PE dışı alternatif tanıları koymada (pnömotoraks, masif efüzyon, aort diseksiyonu vb.) yardımcı olabilir. Pulmoner emboli hastalarında PAAG'de çizgisel atelektazi, plevral efüzyon, parankimal infiltrasyon, Hampton hörgücü(tabanı plevrada üçgen

şekilli opasite), diyafragma elevasyonu, pulmoner arterde belirginleşme, kardiyomegali, ani damar kesilmesi, pulmoner arter trasesesinde budanmış ağaç manzarası ve Westermak işareti(lokal saydamlık artışı/damarlanma azalması) izlenebilir (5). En sık görülen bulgular atelektazi, parankimal infiltrasyonlar/opasiteler ve masif olmayan plevral efüzyondur (92). Pollack ve arkadaşlarının (52) yaptığı çokmerkezli çalışmada PAAG çekilen yaklaşık 1350 hastada olguların %40,1'inde patoloji izlenmezken, %16,9 olguda atelektazi, %16,2 olguda plevral efüzyon, %13,5 parankimal infiltrasyon, %11,9 kardiyomegali, %2,5 tek diyafragmada elavasyon, %0,8 Hamptom hörgücü, %0,4 Westermak işareti izlenirken olguların %14,4'ünde pulmoner emboli dışı patoloji izlenmiştir. Akciğer grafisi bulguları özgün olmadığı için PAAG ile PE tanısı konulmaz, sadece ön tanıyı destekler. Hastaların %40'ına yakınında normal PAAG saptanabileceği için normal saptanması PE tanısını dışlamaz

Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi

Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi (VPS) 1970'lerden beri pulmoner emboli tanısında kullanılmaktadır (93). İntravenöz verilen teknesyum-99m etiketli makroagregatlı albümin partiküllerinin enjeksiyonu sonrası ventilasyon ve perfüzyon görüntülerinin sintigrafik olarak incelenmesi esasına dayanır (94). Pulmoner emboli hastalarında ventilasyon normal iken perfüzyon bozulmuştur. İncelenme sonucu hastalara normal, çok düşük olasılıklı, düşük olasılıklı, orta olasılıklı ve yüksek olasılıklı olmak üzere 5 farklı sonuç verilebilir (95). 1995 yılında ABD'de yapılan PIOPED (The prospective investigation of the pulmonary embolism diagnosis-PE tanısının prospektif araştırılması) çalışmasında VPS'nin güvenilirliği ve doğruluğu araştırılmıştır (96). Yüksek olasılıklı sonucun pozitif prediktif değeri ve normal sonucun negatif prediktif değeri çok yüksek olarak saptanmış ve güvenilir olarak kabul edilmiştir, ancak düşük ve çok düşük riskli grupta PE pozitifliği düşük olduğu için güvenilir değildir (96). Bilgisayarlı tomografinin kullanıma girmesi ile VPS kullanımı azalmıştır, ancak genç olgularda, hamilelerde, böbrek yetmezlikli olgularda, paraproteinemilerde ve kontrast alerjisi olan olgularda öncelikli olarak kullanılır (97). VPS olgularının PAAG ile kombinasyonlarında sensitivite ve spesifitesi artar (98).

Bilgisayarlı tomografi toraks anjiyografi

Spiral bilgisayarlı tomografi 1992'den beri pulmoner emboli tanısında kullanılmaktadır (99). İntravenöz kontrast madde verilerek yapılan çekimlerde ana pulmoner arter ve dalları en distale kadar görüntülenerek trombotik yapıyı izlemek amaçlanır. Emboli görüntüsünün yanında akciğer parankimi, mediastinal ve plevral patolojiler ve kardiyak patolojileri tespit etmeye fırsat sağlar. Günümüzde multidedektör bilgisayarlı tomografi kullanılmaktadır. VPS ile karşılaştırıldığında PE tanısını koymada daha etkin olduğu, VPS gibi 4 farklı sonuç vermediği, daha kolay ulaşılabilirdiği, daha hızlı ve kolay yorumlanabildiği ve ekartasyon tanılarında daha iyi sonuç verdiği için PE tanısında ana görüntüleme yöntemidir (100). İkibinaltı yılında 824 hasta ile yapılan PIOPED II çalışmasında pulmoner emboli tanısında Bilgisayarlı Tomografi Toraks Anjiyografi (BTA) 'nin sensitivitesi %83, spesifitesi %96, pozitif prediktif değer %96 olarak saptanmıştır (12). Righini ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları 1819 hastalık multicenter bir çalışmada ultrasonografi+BTA ile pulmoner emboli dışlanan olgularda 3 aylık VTE riski %0,3(2/686) iken, sadece BTA ile pulmoner emboli dışlanan olgularda ise yine %0,3(2/673) saptanmış ve çalışmanın sonucunda BTA ile PE dışlanan olgularda ultrasonografiye gerek kalmadığı saptanmıştır (101). Perrier ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada d-dimer yüksekliği olan ve BTA ile PE dışlanan olgularda 3 aylık VTE riski %1,5 saptanmıştır (102). Bu iki çalışma arasında ki fark Righini ve arkadaşlarının çalışmasında her grupta 280 d-dimer düzeyi normal hasta olmasına bağlanabilir. Bilgisayarlı tomografi anjiyografi sırasında verilen kontrast nefrotoksik olduğu için kontrast nefropatisine ve alerjisine karşı dikkatli olunmalıdır.

Manyetik rezonans anjiyografi

Manyetik rezonans anjiyografi son zamanlarda PE tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Manyetik rezonans anjiyografinin etkinliğini araştırmak amacıyla yapılan PIOPED III çalışmasında 371 olgudan 92 tanesi yorumlanamaz olarak değerlendirilmiş, hastaların %67'sinde subsegmenter dallara kötü kontrast ulaştığı izlenmiş ve hastaların %36'sında hareket artefaktı izlenmiş. Yorumlanabilen hastalar değerlendirildiğinde manyetik rezonans anjiyografi PE tanısında sensitivite %78, spesifite %99 saptanmıştır (103). Ulaşma imkanı zor olduğundan ve hastaların büyük kısmında kötü kontrast ve artefakt nedeniyle değerlendirilemediğinden primer tanı aracı olarak kullanılması önerilmez (104).

Pulmoner anjiografi

Pulmoner anjiografi görüntüleme yöntemleri yaygınlaşmadan önce PE tanısını koymak için sıklıkla kullanılırdı. Pozitif diyebilmek için işlem sırasında dolma defekti ve akımda kesilme izlenmesi gereklidir. Halen PE kesin tanısı için altın standart olsa da, yüksek kontrast riski, deneyimli uygulayıcı ihtiyacı, daha az non-invaziv olan BTA ile benzer sonuçlar vermesi nedeniyle son zamanlarda çok sık tercih edilmemektedir (105). Bin yüz hastanın incelendiği bir çalışmada olguların %5’inde minör komplikasyon, %1 non-fatal komplikasyon ve %0,5 mortalite saptanmıştır (106)

EMBOLİ ŞİDDETİ

Pulmoner emboli şiddeti için çeşitli sınıflandırmalar kullanılmakla birlikte en yaygın kullanılan sistem PESI (Pulmoner Embolizm Severity Index-Pulmoner Emboli Şiddet Endeksi) skorumu sistemidir (107). 2005’de geliştirilen sistemde yaş, cinsiyet, özgeçmiş soruları(kanser, kronik kalp yetmezliği ve akciğer hastalığı sorgusu), fizik muayene bulguları (taşikardi, taşipne, hipotansiyon,hipotermi, bozulmuş mental durum) ve arteryal oksijen düşüklüğüne bakılarak hastalar puanlanır. 5 farklı gruba ayrılan hastalarda tahmini mortalite öngörüsü yapılır. Tablo 5’te PESI puanlaması ve puana göre mortalite riski gösterilmiştir.

Tablo 5. PESI (Pulmoner Emboli Şiddet Endeksi)

Yaş	Rakamsal olarak yazılır
Erkek cinsiyet	+10 puan
Kronik kalp yetmezliği öyküsü	+10 puan
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10 puan
Kanser öyküsü	+30 puan
Nabız >110/dk	+20 puan
Solunum sayısı >30/dk	+20 puan
Vücut ısı <36 ° C	+20puan
Sistolik kan basıncı <100mm/Hg	+30 puan
Arteryal kan gazında saturasyon <90	+20 puan
Bozulmuş bilinç durumu	+60 puan

Hastaların PESI puanlarına göre olası mortaliteleri aşağıda belirtilmiştir

- **Sınıf I= ≤ 65 puan çok düşük risk** (30 günlük mortalite %0-1,6)
- **Sınıf II=66-85 puan düşük risk** (30 günlük mortalite %1,7-3,5)
- **Sınıf III=86-105 puan orta risk** (30 günlük mortalite %3,2-7,1)
- **Sınıf IV=106-125 puan yüksek risk** (30 günlük mortalite %4.0-11.4)
- **Sınıf V >125 puan çok yüksek risk** (30 günlük mortalite (%10.0-24.5)

Pulmoner embolide tanı ve tedaviyi hızlandırmak ve mortalitenin önüne geçmek için şiddet sınıflandırması yapılır. Amerikan Kalp Derneği'nin sınıflamasına göre masif, submasif ve nonmasif olarak 3 gruba ayrılır. Hastada 15 dakikadan uzun süren hipotansiyon (arteryal tansiyon $<90/60$ mm/hg), persistan bradikardi (nabız <40 /dk), şok ve kardiyak arrest mevcutsa masif pulmoner emboli olarak adlandırılır. Hastada hipotansiyon olmadan sağ ventrikül dilatasyonu (ekokardiyografi veya bilgisayarlı tomografide sol ventrikül/sağ ventrikül $<0,9$), sağ ventrikül yetmezliği, kardiyak biyomarker yüksekliği (troponin ve Brain natriüretic peptid) varsa submasif emboli olarak değerlendirilir. Masif ve submasif kriterlerini kapsamayan hastalar nonmasif pulmoner emboli olarak adlandırılır (82).

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC - European Society of Cardiology) 2014 pulmoner emboli tanı ve tedavi kılavuzuna göre hastalar 4 farklı gruba ayrılır. Eğer hastada şok ve hipotansiyon(sistolik arteryal tansiyon <90 mm/hg, sistolik arteryal basınçta ani >40 mm/hg düşüş) varsa yüksek riskli olarak değerlendirilir. Hastada şok ve hipotansiyon yokken, PESI skoru $>$ sınıf II, ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyonu/yetmezliği ve kardiyak biyomarker yüksekliği varsa orta-yüksek riskli olarak değerlendirilir. Hastada şok ve hipotansiyon yokken, PESI skoru $>$ sınıf II iken ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyonu/yetmezliği ve kardiyak biyomarker yüksekliğinden ikisinden biri varsa orta-düşük riskli olarak değerlendirilir. Eğer hastada şok ve hipotansiyon yok, PESI skoru $\leq$ sınıf II, ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyonu/yetmezliği yok ve kardiyak biyomarkerler normal ise düşük riskli olarak değerlendirilir (13). Avrupa Kardiyoloji Derneği 2014 risk sınıflamaları Tablo 6'de gösterilmiştir.

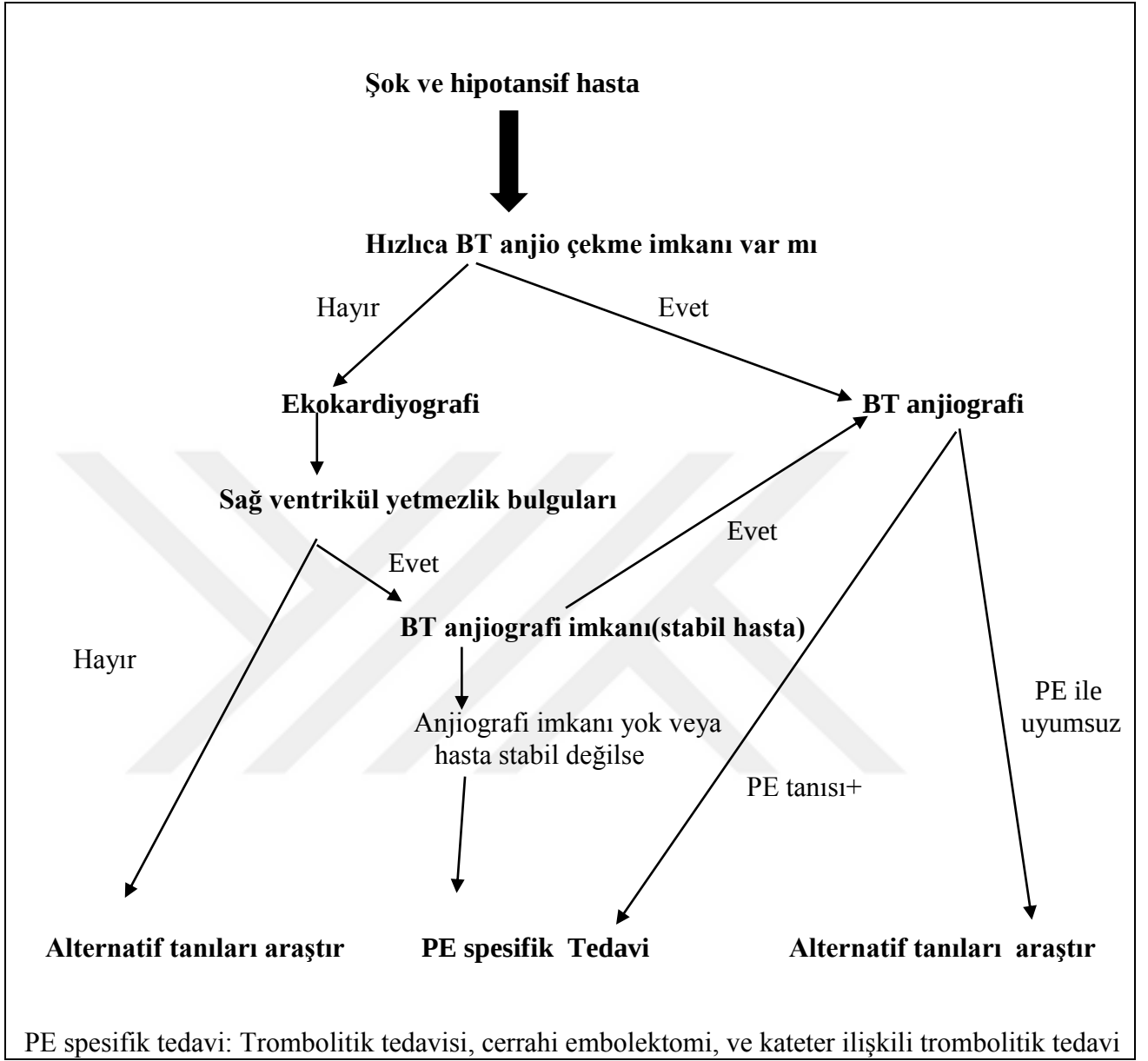
Tablo 6. 2014 ESC* kılavuzuna göre Pulmoner Emboli Risk Sınıflaması (13)

Risk sınıfı	Şok/hipotansiyon	PESI> Sınıf II	Sağ ventrikül yetmezlik/dilatasyon	Kardiyak biyomarker
Yüksek	+	***	+	***
Orta-yüksek	-	+	+	+
Düşük-yüksek	-	+	+/-***	+/-***
Düşük risk	-	-	-	-
* European Society of Cardiology				
** Şok ve hipotansiyon varken PESI ve kardiyak biyomarker bakılmasına gerek yoktur				
***İkisinden biri pozitif olmalı				

2014 ESC kılavuzluğunda tanı stratejileri

Hastalar öncelikle şok ve hipotansiyon olup olmamasına göre ikiye ayrılır. Şok ve hipotansiyon olan hastalarda hızlı bir şekilde bilgisayarlı tomografi anjio (BTA) çekme imkanı varsa BTA çekilmelidir. Ancak unstabil hastalarda, görüntülemeye gidemeyecek hastalarda ve BTA imkanı olmayan olgularda yatak başı ekokardiyografi yaparak kalbin sağ boşlukları değerlendirilmelidir. EKO'da sağ ventrikül normal olan olgularda alternatif tanımlar araştırılmalı, sağ ventrikülde yetmezlik olan olgular ise kliniği stabil ve BTA imkanı varsa BTA çekilmelidir. Kliniği stabil olmayan ve sağ ventrikül yetmezliği olan hastalara spesifik PE tedavisi(trombolitik, cerrahi embolektomi, kateter aracılı trombolizis) yapılmalıdır. BTA çekilebilen olgular ise PE tanısı doğrulanırsa spesifik tedavi yapılmalı, PE tanısı doğrulanmazsa alternatif tanı araştırılmalıdır (13). Tablo 7'de şok ve hipotansiyon olguya yaklaşım özetlenmiştir.

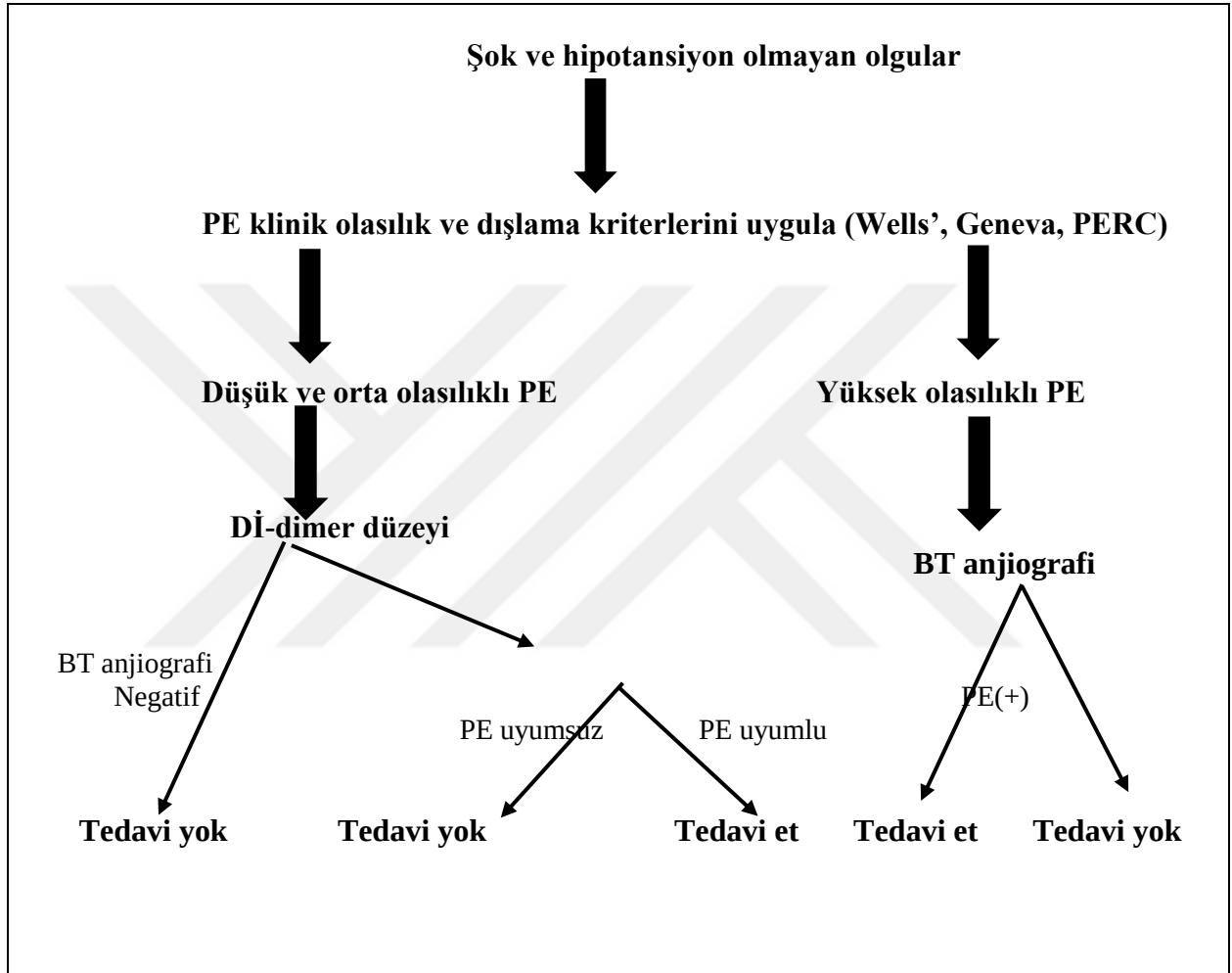
Tablo 7. Şok ve hipotansiyon olan olguya yaklaşım (13)



Şok ve hipotansiyon olmayan olgularda ise öncelikle Wells' ve Geneva skorlama sistemi gibi klinik olasılık sistemleri kullanılarak hastalar puanlanır. Düşük ve orta olasılıklı hastalara d-dimer düzeyi istenir. D-dimer düzeyi normal aralıkta gelen olgularda PE'ye yönelik ileri tetkik ve tedaviye gerek duyulmaz. Ancak düşük ve orta riskli grupta olup d-dimer düzeyi yüksek gelen olgulara tanıyı doğrulamak amacıyla BTA çekilir, Bilgisayarlı tomografi anjiyografi'de PE tanısı doğrulanırsa tedavi verilir, BTA'da tanı doğrulanmazsa alternatif tedaviler araştırılır. Klinik olasılık skorlarından yüksek olasılıklı PE şüphesi olan olgularda ise laboratuvar tetkikleri ile vakit kaybetmeden direkt BTA çekilir, BTA'da tanı

doğrulırsı tedavı verılır, PE saptanımsı alternatıf tanı araştırılır. şok ve hipotansiyon olmayan olguya yaklaşım tablo 8’de özetlenmiştir

Tablo 8. şok ve hipotansiyon olmayan olguya yaklaşım



TEDAVİ

Destek tedavı

Acil servise PE ön tanısı ile başvuran hastaların %25’inde sağ ventrikül dilatasyonu (SVD) nedeniyle hipoksemi ve taşıpne mevcuttur. Bu hastalara nazal kanül veya difüzyon maskesi ile parmak ucu saturasyon >92 olacak şekilde oksijen desteği verilmelidir. Hipotansiyon ile başvuran hastalara iv sıvı tedavisi verilebilir, ancak 500 ml’den fazla verilen sıvı tedavisinin yüklenmeye bağlı sağ ventrikül basıncını daha da arttırılabileceği ve

hemodinamik kollapa neden olabileceği saptanmıştır; bu yüzden hastalara hidrasyon tedavisinin dikkatli verilmesi gerekir (108). Hipotansiyon devam eden olgulara norepinefrin ve dobutamin tedavisi verilebilir (109-111). Ağrısı olan hastalara ağrı kesici verilebilir, ağrı kesici olarak solunum depresyonu riski nedeniyle narkotik analjezik tercih edilmez, asetominefen kullanılabilir. İleri solunum depresyonu gelişen hastalar entübe edilerek mekanik ventilasyon ile takip edilmelidir

Antikoagulasyon

Pulmoner emboli hastalarında hem mortaliteyi azalttığı hem de rekürrensi önlediği için hastalar antikoagüle edilmelidir. Antikoagulasyon tedavi için unfraksiyone heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), vitamin K antagonistleri (VKA) ve yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK) kullanılabilir (65, 112). Tanı sonrası akut dönemde şok ve hipotansiyon yoksa ilk kullanılacak tedavi UFH veya DMAH'dir.

Heparin

Geçirilmiş kardiyak kapak ameliyatı olgularında, reperfüzyon yapılan olgularda ve kreatin klirensi < 30 ml/dk olan olgularda başlangıç antikoagülasyon tedavi olarak unfraksiyone heparin tercih edilir. 80 IU/kg yükleme dozunun ardından 18 IU/kg dozundan intravenöz infüzyon dozunda başlanılır (113). UFH alan olguların takibi 4-6 saatte bir alınan APTT (aktive parsiyel tromboplastin time) ile takip edilerek doz titrasyonu yapılır(hedef APTT 1.5-2.5 kat arası) (114). Kanama riski ve HIT(heparin-ilişkili trombositopeni) riski DMAH'den fazladır. İstenmeyen yan etki geliştiğinde antidotu olan protamin sülfat kullanılabilir (115).

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

PE başlangıç tedavisinde heparin kadar etkindi olduğu gösterilmiştir. Etki süresi heparinden uzun, biyoyararlanımı ve güvenlik profili heparine kıyasla daha iyidir (116). Kanama riski çok düşüktür ve genellikle HIT'e neden olmaz. Unfraksiyone heparin gibi rutin koagülasyon takibine gerek yoktur. Operasyon öncesi veya gebelikte etkinliğini ölçmek istenirse son kullanımdan 4 saat sonra anti-faktör 10a düzeyi bakılabilir. Hedef anti-faktör 10a düzeyi 1.0-2.0 IU/ml(1*1 alanlarda) ve 0.6-1.0 IU/ml(2*1 alanlarda) düzeyinde olmalıdır(117, 118)

Pratikte kullanılan farklı DMAH çeşitleri bulunmaktadır. Hepsi subkutan olarak kullanılır. Enoxaparin 2*1 (günlük doz 2.0 mg/kg), tinzaparin 1*1 (175 unite/kg), nadroparin

2*1 veya 1*1 (günlük doz 171 IU/kg), deltaparin 2*1 veya 1*1 (günlük doz 200 IU/kg) olarak kullanılır(13)

Vitamin K antagonistleri

Vitamin K antagonistleri uzun yıllardır PE tedavisinde oral olarak kullanılan etkisi kanıtlamış ajanlardır. K vitamini bağımlı faktörler olan faktör II-VII-IX-X inhibisyonu yapar. En sık kullanılan VKA olan warfarin vitamin K epoksit redüktazı aktive ederek etki gösterir. Etkileri geç başladığı için başlangıç tedavisine 5-7 gün DMAH/UFH eklenerek doz titrasyonu sağlanıncaya kadar devam edilir (119). Doz titrasyonu INR (international normalized ratio) ile ölçülür ve hedef INR 2.0-3.0 arası tutulmalıdır (120). Tedavi başlangıcında günlük INR takibi yapılır, titrasyon sağlanınca 2 haftada bir ölçüm yeterlidir. Teratojen olduğu için gebelikte kontraindikedir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerle ve diğer ilaçlarla sık etkileşime girer, karaciğer sirozunda ve aşırı yeşil sebze tüketimi ile etkinliği artar(121).

Yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK)

Pulmoner emboli tedavisinde warfarin tedavisi dışında yeni nesil oral tedaviler mevcuttur. PE tedavisinde kullanılabilen YOAK'lar; dabigatran, rivoraksaban, apiksaban ve edoksabandır (122). INR veya APTT gibi laboratuvar takibi gerekmez. Hepsinin warfarine karşı alternatif olarak kullanılabileceği ve kanama profillerinin daha iyi olduğu yapılan klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Dabigatran ve rivaroksaban kreatin klirensi <30 ml/dk'nın altında, apiksaban ve edoksaban kreatin klirensi <15 ml/dk altında kontraindikedir. Gebelerde, kanser hastalarında kullanılamaması, antidotlarının olmaması ve yarı ömrü kısa olduğu için doz atlanıldığında tromboz riski kısıtlılıklarındandır (123).

Dabigatran oral tek trombin inhibitörüdür. Dabigatran etkinlik ve güvenlik çalışması olan 2589 hastalık RE-COVER II çalışmasında dabigatran warfarin kadar etkili bulunmuş (rekürren+fatal PE %2.3/%2.2, mortalite %2/%1.9) majör ve minör kanama dabigatran kolunda daha az (majör kanama %1.2%/1.7, minör kanama %15.6/%22.1) görülürken istatistiki fark saptanmamıştır (124).

Apiksaban oral direkt faktör Xa inhibitörüdür. Apiksaban etkinlik ve güvenlik çalışması olan AMPLIFY çalışmasında DVT ve PE hastalarını içeren 5395 olguluk çalışmada apiksaban ve warfarin karşılaştırılmış, etkililik çalışmasında apiksaban warfarin kadar etkili bulunmuş(rekürren PE/fatal emboli %2,3/%2,7 mortalite %1.5/%1.9), majör kanama apiksaban kolunda daha az(majör kanama %0,6/%1,8 minör %3.8/%8.0) ve kanama konusunda apiksaban istatistiki olarak anlamlı olarak daha iyi saptanmıştır (125).

Rivaroksaban oral direkt etkili faktör Xa inhibitörüdür. rivaroksaban etkinlik ve güvenlik çalışması olan EINSTEİN-PE çalışmasında 4832 olguluk sadece PE hastalarını içeren çalışmada rivaroksaban ve varfarin karşılaştırılmış, etkililik çalışmasında varfarine yakın etkili bulunmuş(rekürren PE/fatal emboli %2,1/%1.8 mortalite %2.4/%2.1), majör kanama rivaroksaban kolunda daha az(majör kanama %1.1/%2.2 minör %9.5/%9.8) ve minör kanmada fark yokken majör kanama konusunda rivaroksaban istatistiki olarak anlamlı olarak daha iyi saptanmıştır (126)

Trombolitik tedavi

Trombolitik tedavi periferik damar yolundan veya kateter aracılığı ile direk trombüse enjeksiyon şeklinde yapılabilir. Mutlak endikasyonları şok ve persistan hipotansiyondur (13). Hipotansiyonu olmayan ancak sağ ventrikülde serbest trombüs olan veya geniş perfüzyoon defekti olan olgularda klinisyen kararına göre verilir. Kullanılan antitrombolitik ajanlar streptokinaz, ürokinaz ve rekombinan doku plazminojen aktivatörüdür(rt-PA) (127). Medikal embolektomi olarak bilinir ve plazminojeni plazmine dönüştürerek aktivite gösterirler (128). Alteplaz 2 saatte ürokinaz ve streptokinaz 12-24 saatte verilmelidir (5)

Trombolitik tedavinin amacı kısa dönemde pulmoner arter trombozunu çözerek sağ ventrikül disfonksiyonunu düzeltmek, hipotansiyonu ve hipoksiyi düzeltmek ve uzun vadede ise hem PE komplikasyonlarını engelleyerek yaşam kalitesini arttırmak, hem de mortaliteyi azaltmayı amaçlar (129).

Trombolitik tedavinin kesin ve rölatif komplikasyonları bulunmaktadır (130-132)

Bunlar:

- Kesin kontreendikasyonlar: Aktif kanama (minör kanamalar ve menstrüel kanama hariç), geçirilmiş kafa içi kanama, intrakranial kitle, yapısal kranyal vasküler malformasyon, kranyal travma veya kraniospinal cerrahi, aort diseksiyonu
- Rölatif kontreendikasyonlar : Kronik kontrolsüz hipertansiyon, Sistolik kan basıncı >180 mmHg, Diastolik kan basıncı >100 mmHg, geçirilmiş kranyal-spinal dışı cerrahi öyküsü, son 3 ay içinde iskemik serebrovasküler hastalık, travmatik kardiyopulmoner resüsitasyon, perikardit/perikardiyal efüzyon, diyabetik retinopati, gebelik, >75 yaş, <60 kg. aktif peptik ülser.

Mortaliteyi belirgin olarak azalttığı yapılan klinik çalışmalarla gösterilmiştir(130, 133). Şok ve hipotansiyon olmayan ancak SVD ve troponin pozitifliği olan (orta-yüksek risk)

olgularda trombolitik tedavinin mortaliteyi ve rekürren PE'yi azalttığı ancak majör ve minör kanamayı arttırdığı gösterilmiştir (134).

Trombolitik tedavinin etkinliğini araştırmak için yapılan bir metaanalizde trombolitik tedavi ve standart antikoagülasyonun (UFH-DMAH) yer aldığı 16 çalışma ve 2115 hastanın incelendiği çalışmada trombolitik kolunda daha az rekürren PE (%1.17/3.05) , daha az mortalite (%2.17/%3.89) saptanırken, trombolitik kolunda daha fazla kanama(majör kanama %9.2/%3.2 intrakranial kanama %1.5/%0.2) izlenmiştir ve kanama riskinin >65 yaş olgularda arttığı gösterilmiştir (135).

İleri yaş ile beraber, kanser hastalarında, karaciğer ve böbrek yetmezlikli olgularda, daha önce kanama öyküsü olanlarda, diyabetik olgularda ve aşırı alkol kullanımında kanama riski artar (132).

Cerrahi embolektomi

Şok ve arterial hipotansiyon olup trombolitik tedavi kontreendike olan veya trombolitik tedaviye rağmen kliniği düzelmeyen olgularda kullanılır (136, 137). Ancak deneyimli cerrah ihtiyacı ve yüksek perioperatif mortalite riski mevcuttur (138). Seçilmiş vakalarda intraoperatif trombolitik yapma imkanı mevcuttur. Sağ kalpte serbest trombüs veya foramen ovale de trombüs saptanan olgularda direk cerrahi embolektomi yapılabilir. Düşük riskli veya masif olmayan PE olgularında klinikte bozulma yoksa tercih edilmez (13, 138)

İnferior vena kava filtreleri

İnferior vena cava filtreleri trombolitik tedavinin ve antikoagülasyon tedavinin kontreendike olduğu veya antikoagulan tedaviye rağmen tekrarlayan PE vakalarında kullanılır (120). Mortaliteyi ve tekrarlayan PE'yi azalttığı gösterilmiştir ancak inferior vena kava filtrelerinin zaman içinde tıkanabileceği gösterilmiştir o yüzden kontreindikasyon yoksa antikoagulan tedaviye devam edilmelidir (139)

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servis ünitesine 01.01.2015-31.12.2017 tarihleri arasında başvuran, klinik ve radyolojik olarak pulmoner emboli tanısı alan hastalar üzerinde yapılmıştır. Veriler retrospektif olarak hastane medulla sisteminden ve hasta dosyaları üzerinden toplanarak pulmoner emboli tarama formumuza kayıt edilmiştir. Çalışmamız için üniversitemiz etik kurulundan 07.05.2018 tarih ve TÜTF-BAEK 2018/167 protokol numarası (EK-1) ile etik kurul onayı alınmıştır

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 18 yaşından büyük olmak
2. 01.01.2015-31.12.2017 tarihleri arasında üniversitemiz acil servisinde pulmoner emboli tanısı almak

Dışlama kriterler

1. Gebeler
2. Bilinen pulmoner emboli hikayesi için antikoagülan tedavi alan hastalar
3. Kardiyak arrest olarak getirilen hastalar
4. Hastane medulla sistemi ve hasta acil servis gözlem dosyasında eksik veri gözlenen hastalar
5. Otuz günlük mortalite durumu netleştirilemeyen hastalar
6. Pulmoner emboli tanısı dışında alternatif tanı konulan hastalar

Üç yıllık zaman dilimi içerisinde klinik ve radyolojik olarak pulmoner emboli tanısı konulan 306 hasta incelenmiş olup dışlama kriterleri sonrası kalan 205 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmamıza alınan hastalarda yaş, cinsiyet, hastane başvuru anına ait vital bulgular (sistolik-diastolik tansiyon, nabız, vücut ısısı, solunum sayısı), başvuru şikayetleri (göğüs ağrısı, nefes darlığı, hemoptizi, senkop, halsizlik), özgeçmiş ve risk faktörleri (malignite, immobilizasyon öyküsü, son 1 ayda majör travma ve operasyon öyküsü, sigara kullanımı, hormonoterapi kullanımı, kronik medikal hastalıklar), pulmoner emboli klinik olasılık skorlamaları (Wells' ve revize Geneva) retrospektif olarak dosyalardan taranarak kayıt edilmiştir.

Hastalara ait laboratuvar tetkikleri (hemoglobin, lökosit, trombosit, trombosit/lenfosit oranı, fibrinojen, d-dimer, d-dimer/fibrinojen oranı, troponin, laktat, arteryal kan gazında PaO₂, PaCO₂ ve pH değerleri), görüntüleme yöntemleri, elektrokardiyografik-ekokardiyografik ölçümler, yatış süreleri, emboli şiddeti, verilen tedaviler ve mortalite oranlar tarama formumuza kaydedilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalarda pulmoner emboli tanısı büyük çoğunlukta bilgisayarlı tomografi toraks anjiyografi tetkiki ile kontrendikasyon olan hastalarda ise ventilasyon/perfüzyon sintigrafi tetkiki ile konulmuştur. Transtorasik ekokardiyografide sağ kalp dilatasyonu-yetmezliği, pulmoner arteryal basınç ve ejeksiyon fraksiyonu dosyalardan ve hastane kayıtlarından tarama formuna kayıt edilmiştir. Mortalite oranları için 30 günlük mortalite değerlendirilmiş; 30 gün içinde taburcu olmayan hastalar için hastane kayıtları, taburcu olmuş hastalar için ise hasta veya yakınlarına ulaşılarak mortalite sorgulanmıştır.

İstatistiksel analiz

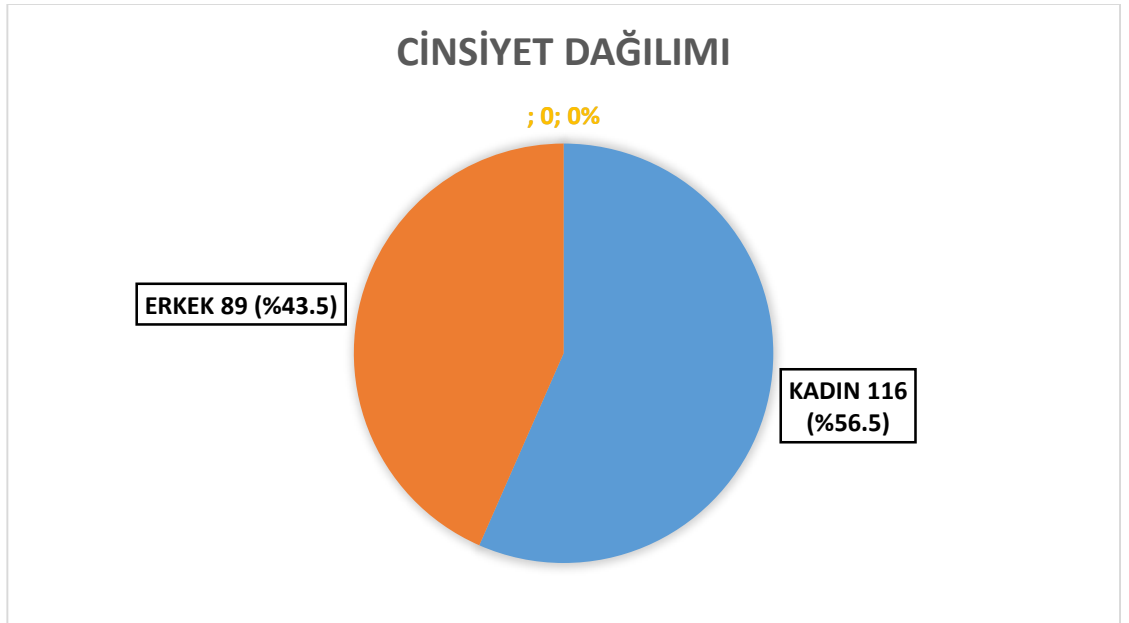
Normal dağılım kontrolü için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan nicel değişkenler için grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni testi kullanılmıştır. Nitel değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi (2x2 tablolarda gözlerden en az birinin beklenen değeri 5'in altındaysa ve çok gözlü tablolarda gözlerden en az %20'sinin beklenen değeri 5'in altındaysa kullanılmıştır) ile araştırılmıştır. Nicel değişkenler arasındaki ilişkiler için Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Belirteçlere ilişkin optimum cut-off değerleri ROC analizi ile hesaplanmıştır. Mortalite için risk faktörlerinin belirlenmesinde çok değişkenli lojistik regresyon analizi (Forward LR yöntemi) kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak nicel değişkenler için

ortanca ve en küçük - en büyük değer verilirken, nitel değişkenler için sayı ve yüzde verilmiştir. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlenmiştir. ROC analizleri easyROC yazılımı (140), diğer tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 23.0 istatistiksel paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



BULGULAR

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis ünitesinde 01.01.2015-31.12.2017 tarihleri arasında pulmoner emboli tanısı konulan 205 hasta dahil edildi. Hastalarımızın 116'sı kadın (%56.5), 89 tanesi erkek (%43.5) olgudan oluşmakta idi. Şekil 1'de cinsiyet dağılımı gösterilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 63.18 ± 18.93 (minimum 19- maksimum 95) saptandı, kadınlarda yaş ortalaması erkeklerden yüksek olmasına rağmen istatistiki fark saptanmadı. Tablo 9'da hastalarımıza ait yaş ortalamaları gösterilmiştir.

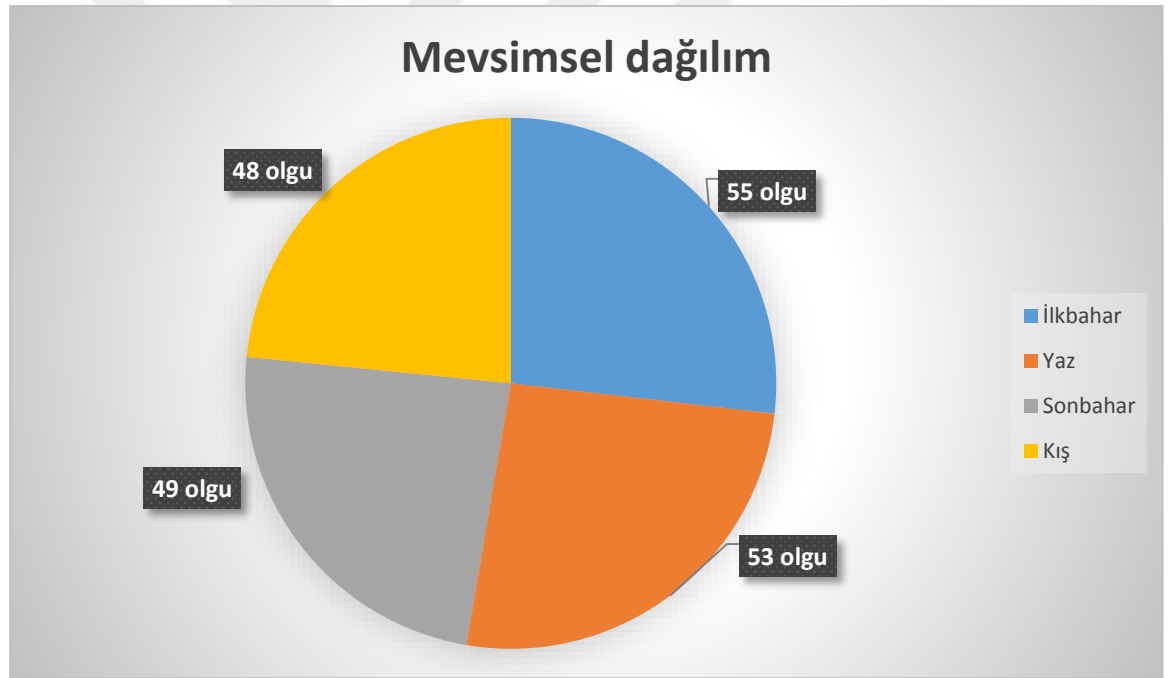


Şekil 1. Hastalara ait cinsiyet dağılımları

Tablo 9. Hastalara ait yaş ortalamaları

	Yaş ortalamaları	Minimum-maksimum
Kadın	64.3±18.92 yıl	19-94
Erkek	61.6±17.83 yıl	20-95
Toplam	63.18±18.19 yıl	19-95

Hastaların mevsimsel dağılımına bakıldığında olguların 55 tanesinin (%26.8) ilkbaharda, 53 tanesinin (%25.9) yaz mevsiminde, 49 tanesinin (%23.9) sonbaharda, 48 tanesinin (%23.4) kış mevsiminde başvurduğu saptanmıştır. Görece ilkbahar ve yaz mevsiminde daha fazla hasta PE tanısı almışken istatistiksel fark saptanmadı. Mevsimsel dağılım Şekil 2 de gösterilmiştir.



Şekil 2. Hastaların mevsimsel dağılımı

Hastaların mevsimsel dağılımlarına göre mortalite oranları Tablo 10 üzerinde gösterilmiştir. Mevsimsel dağılım ile 30 günlük mortalite arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır (p:0.722).

Tablo 10. Mevsimsel dağılım ve mortalite ilişkisi

Mevsimsel Dağılım	Mortalite		Toplam
	Yok	Var	
İlkbahar	48 %87,3	7 %12,7	55 %100
Yaz	42 %79,2	11 %20,8	53 %100
Sonbahar	40 %81,6	9 %18,4	49 %100
Kış	39 %81,3	9 %18,8	48 %100
Toplam	169 %82,4	36 %17,6	205 %100

Hastaların mevsimsel dağılımlarına göre emboli şiddeti arasındaki oran incelendiğinde yaz ve kış mevsiminde; ilkbahar ve sonbahar mevsimlerine göre daha fazla sayıda masif emboli tanısı mevcuttur. Submasif emboli tanısı yaz ve sonbahar mevsimlerinde daha çok konulmuştur. İlkbahar mevsiminde nonmasif emboli tanısı alan hasta sayısı diğer mevsimlere göre belirgin şekilde fazla olmasına rağmen, mevsimsel dağılım ile emboli şiddeti arasındaki istatistiksel değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0.568). Mevsimsel dağılım ve emboli şiddeti arasındaki ilişki Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Mevsimsel dağılım ve emboli şiddeti arasındaki ilişki

Mevsimsel Dağılım		Emboli Şiddeti			Toplam
		Nonmasif	Submasif	Masif	
İlkbahar;	Hasta sayısı	28	18	9	55
	Mevsim içindeki oran	%50,9	%32,7	%16,4	%100
	Tüm hastalar içindeki oran	%13,7	%8,8	%4,4	%26,8
Yaz ;	Hasta sayısı	19	22	12	53
	Mevsim içindeki oran	%35,8	%41,5	%22,6	%100
	Tüm hastalar içindeki oran	%9,3	%10,7	%5,9	%25,9
Sonbahar ;	Hasta sayısı	18	22	9	49
	Mevsim içindeki oran	%36,7	%44,9	%18,4	%100
	Tüm hastalar içindeki oran	%8,8	%10,7	%4,4	%23,9
Kış ;	Hasta sayısı	21	15	12	48
	Mevsim içindeki oran	%43,8	%31,3	%25	%100
	Tüm hastalar içindeki oran	%10,2	%7,3	%5,9	%23,4
Toplam		86	77	42	205
		%42	%37,6	%20,5	%100

Hastaların kronik hastalıkları incelendiğinde 149 hastada (%72.6) kronik hastalık olduğu tespit edilmiştir. Bazı hastalarda kombine olmak üzere 78 hastada (%38) kardiyovasküler hastalık (hipertansiyon, geçirilmiş myokard infarktüs, aritmi, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı), Kırkyedi hastada (%22.9) diabetes mellitus, 24 hastada (%11.7) nörolojik hastalık (herhangi bir zamanda geçirilmiş tıkanıcı-kanayıcı serebrovasküler hastalık, parkinson, epilepsi), 40 olguda (%19.5) kronik pulmoner hastalık (KOAHA-astım, bronşektazi), 18 olguda (%8,7) ise kronik böbrek yetmezliği tespit edilmiştir. Tek kronik hastalık hikayesi olan hasta sayısı; 43 hastada sadece kardiyovasküler hastalık, 8 hasta sadece diyabetik, 10 hastada sadece nörolojik hastalık ve 22 hastada sadece kronik pulmoner hastalıklar mevcuttur. Tek kronik hastalığı olan hastaların d-dimer seviyelerini gruplar halinde diğer hastalarla karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Tablo 12’de kronik hastalıklar ve d-dimer seviyeleri arasındaki ilişki anlatılmıştır.

Tablo 12. Kronik hastalıklar ve d-dimer seviyeleri arasındaki ilişki

Kronik hastalık	D-dimer($\mu\text{g/ml}$)		p değeri
	Median+SD*	Min - Max	
Kardiyovasküler hastalık	4,65 + 5,23	0,25 - 20	0,927
Diabetes mellitus	8 + 7,04	3,09 – 20	0,258
Nörolojik hastalık	6,63 + 6,31	1,26 – 20	0,059
Kronik pulmoner hastalık	3,88 + 4,82	0,17 – 18,9	0,790

* SD: Standart Sapma

Kronik hastalığı olan 149 olgu ile kronik hastalığı olmayan hastalar DVT ilişkisi yönünden incelendiğinde istatistiki fark tespit edilmedi ($p:0,483$). Kronik hastalığı olan grupta 53 hastada (%35,6) DVT tespit edilirken kronik hastalığı olmayan grupta 17 hastada (%30,4) DVT tespit edildi. Tek kronik hastalığı olan gruplar incelendiğinde ise sadece nörolojik hastalığı olan grup ile diğerleri arasında DVT sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p:0,034$). Kronik hastalıklar ve DVT arasındaki ilişki Tablo 13’te gösterilmiştir.

Tablo 13. Kronik hastalıklar ve DVT ilişkisi

Kronik Hastalık	DVT Birlikteliği		Toplam	p Değeri
	Yok	Var		
Kardiyovasküler Hastalık	30 %69,8	13 %30,2	43 %100	0,543
Diabetes Mellitus	6 %75	2 %25	8 %100	0,718
Nörolojik Hastalık	3 %30	7 %70	10 %100	0,034
Kronik Pulmoner Hastalık	13 %59,1	9 %40,9	22 %100	0,479

Kronik hastalığı olan hastalarla hiçbir kronik hastalığı olmayan hastaların aldığı PESI skorları karşılaştırıldığında kronik hastalığı olan hastaların belirgin olarak daha fazla puan aldığı gözlenmekte ve yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark çıkmaktadır ($p<0.001$). Kronik hastalığı olan ve olmayan hastalar hastanede yatış süreleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark elde edilmemiştir ($p:0.822$). Kronik hastalığı olan 149 hasta ile olmayan 56 hasta emboli şiddeti açısından karşılaştırıldığında; kronik hastalık hikayesi olan grupta 36 (%24,2) kişide masif emboli saptanırken, kronik hastalığı olmayan grupta 6 (%10,7) kişide tespit edilmiş olup aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0.015$). Nonmasif PE hastaları incelendiğinde; kronik hastalığı olmayan hastalarda daha çok nonmasif emboli tanısı konulduğu gözlenmektedir ve istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur ($p:0.004$). Submasif PE tanısı konulan hastalarda kronik hastalığı olan ve olmayan hasta oranında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Kronik hastalığı olan 149 olgu ile olmayan olgular karşılaştırıldığında ek hastalığı olanlarda daha fazla mortalite izlense de istatistiki fark saptanmamıştır (kronik hastalığı olanlarda mortalite: $29/149=\%19.5$, kronik hastalığı olmayan olgularda mortalite: $7/56=\%12.5$ $p:0.243$). Tablo 14'te bu karşılaştırmalar gösterilmiştir.

Tablo 14. Kronik hastalığı olan ve olmayan hastaların PESI skorları,hastanede yatış süreleri,emboli şiddeti ve mortalite açısından karşılaştırılması

Kronik Hastalık Hikayesi		PESI*	Hastanede Yatış Süresi	Mortalite		Emboli şiddeti		
				Yok	Var	Nonmasif	Submasif	Masif
Var	Median	98	8	120 %80,5	29 %19,5	54 %36,2	59 %39,6	36 %24,2
	Min.	25	0					
	Max	224	90					
	SD**	31	9,2					
Yok	Median	70,5	8	49 %87,5	7 %12,5	32 %57,1	18 %32,1	6 %10,7
	Min.	24	0					
	Max.	171	23					
	SD**	41,2	5,5					
p Değeri		0,001	0,822	0,243		0,015		

* PESI: Pulmoner Emboli Şiddet Endeksi, ** SD: Standart Sapma

Kronik hastalığı olan hastalar ile olmayan hastaların başvuruındaki Wells skorları ve revize Geneva skorları karşılaştırıldığında her iki grup arasında ortalama değerlerin birbirine yakın olduğu gözlenmektedir. Yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark saptanmamıştır, Tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 15. Kronik hastalığı olan ve olmayan hastarda Wells’ skoru ve revize Geneva skorlarının karşılaştırılması

Kronik Hastalık Durumu		Wells’ Skoru	Revize Geneva Skoru
Yok	SD*	1.93	3,08
	Median	4,5	7
	Min.	0	1
	Max.	8,5	14
Var	SD	2,21	3,29
	Median	4,5	6
	Min.	0	1
	Max.	10,5	20
Toplam	SD	2,14	3,23
	Median	4,5	6
	Min.	0	1
	Max.	10,5	20
p Değeri		0.568	0.877

* SD: Standart Sapma

Çalışamadaki toplam 44 adet (%21,5) hastanın mevcut malignitesi olduğu gözlenmiştir. Bu hastalardan 40 tanesinde solid malignite, 4 tanesinde hematolojik malignite mevcuttu. Malignite ile 30 günlük mortalite ilişkisine baktığımızda malignitesi olan hastalarda 10 tanesinin (%22,7) 30 gün içerisinde öldüğü görülmektedir. Malignitesi olmayan grupta ise 26 hastanın (%16,1) mortal seyrettiği görülmektedir. Çalışmamızda mortal seyreden 36 hastanın 10 tanesi (%27,7) malignitesi olan hasta olmasına rağmen yapılan istatistiksel analizde malignite ve mortalite arasında anlamlı ilişki görülmemiştir

(p:0,309). Solid ve hematolojik malignitelerin mortalite açısından karşılaştırılması hematolojik malignite sayısının az olması sebebiyle yapılamamıştır.

Kronik hastalıklar dışında 30 olguda (%14,6) son 1 ay içinde immobilizasyon durumu mevcuttu. İmmobilizasyon ile mortalite oranının incelediğimizde immobilité durumu olan 30 hastadan 9'unun (%30) mortal seyrettiği gözlenmiştir. İmmobil olmayan 175 hastanın 27'si (%15,4) mortal seyretmiş olup ikili arasında oransal olarak anlamlı fark görülse de istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0.053).

Hastalarımızı hormonoterapi açısından steroid kullananlar ve diğer hormon replaman tedavileri (jinekolojik hormon preparatları vb.) açısından incelediğimizde 17 (%8,3) hastanın hormon kullanımının olduğu ve bunlardan 15 (%7,3) tanesinin oral steroid preparatı, 2 (%1) tanesinin de oral kontraseptif ilaç kullandığını tespit edildi (tiroid hormon tedavileri incelemeye dahil edilmedi). Hormonoterapi alan ve almayan hastaları mortalite açısından karşılaştırdığımızda; hormonoterapi alan 17 hastadan sadece 1 (%5,9) hastanın mortal seyrettiği, hormonoterapi almayan grupta ise 35 (%18,6) hastanın öldüğü gözlendi. Hormonoterapi ve mortalite arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p:0.186). Hormonoterapi alan ve almayan hastalarda DVT durumları açısından incelediğimizde ise;hormonoterapi alan grupta 4 kişide (%23,5) DVT tespit edilirken, almayan grupta 66 kişide (%35,1) DVT tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel çalışmada anlamlı fark saptanmadı (p:0.335).

Hastaların sigara kullanımları incelediğimizde; 113 hastanın (%55,1) hiç sigara kullanmadığı, 29 hastanın (%14,1) aktif sigara kullanımının olduğu ve 63 hastanın (%30,7) 30 günden daha uzun süredir sigarayı bırakmış olduğu gözlendi. Sigara ve mortalite ilişkisine baktığımızda; hiç sigara kullanmayan grupta 23 hasta (%20,4) ölmüşken, aktif sigara kullanan grupta sadece 2 hasta (%6,9) ölmüş, sigarayı bırakmış olan grupta ise 11 hasta (%17,5) mortal seyretmiştir.Beklenin aksine aktif sigara içen grupta mortalite oranı daha düşükken yapılan çalışmada istatistiksel fark saptanmamıştır (p:0,236).

Çalışmadaki hastaların PE için bilinen risk faktörlerinden olan son 4 hafta içerisinde geçirilmiş majör travma ve operasyon (op) hikayelerini incelediğimizde; 35 hastanın (%17,1) majör travma ve operasyon hikayesi mevcuttu. Bunlardan 5 tanesini (%2,4) majör travma, 13 tanesini (%6,3) ortopedik operasyonlar, 4 tanesini (%2) nöroşirujik operasyonlar, 7 tanesini (%3,4) gastrointestinal sistem operasyonları, 5 tanesini (%2,4) ve 1 tanesini de (%0,05) obstrektik ve jinekolojik operasyon oluşturmaktadır. Major travma ve operasyon hikayesi

olan 35 hasta ile olmayan 170 hastayı 30 günlük mortalite açısından değerlendirdiğimizde; 35 hastadan 7'sinin (%20), 170 hastadan 29'unun (%17,1) ölümle sonuçlandığı gözlemlendi. Yapılan çalışmada aralarında istatistiksel fark saptanmadı (p:0.677). Major travma ve operasyon hikayesi alt gruplar halinde mortalite açısından diğer tüm hastalarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Aynı kıyaslama emboli şiddeti arasında yapıldığında ise; nöroşirujik operasyon geçiren 4 hastanın hepsinin masif seyrettiği ve bunu istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve ortopedik operasyon geçirmiş hastalarda diğer hastalara oranla daha az nonmasif hasta grubu olduğu gözlemlendi, bu da istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Grupların mortalite ve emboli şiddeti açısından p değerleri Tablo 16'da gösterilmiştir.

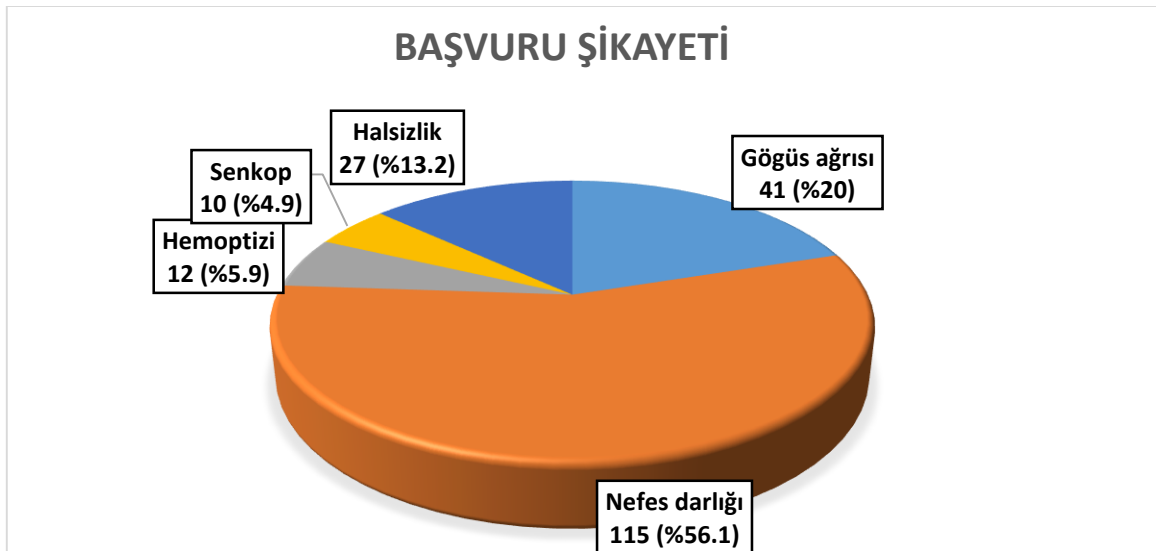
Tablo 16. Major travma veya operasyon hikayesi olan hastaların mortalite ve emboli şiddeti açısından incelenmesi

Major Travma ve Operasyon	Mortalite		Toplam	Mortalite için p Değeri	Emboli Şiddeti için p Değeri
	Yok	Var			
Major Travma	4 %80	1 %20	5 %2,4	0,885	0,150
Ortopedik op.	9 %69,2	4 %30,8	13 %6,3	0,196	0,030
Nöroşirujik op.	3 %75	1 %25	4 %2	0,693	<0,01
Gastrointestinal op.	6 %85,7	1 %14,3	7 %3,4	0,812	0,708
Thorax op.	5 %100	0 %0	5 %2,4	0,296	0,502
Obstetrik ve jinekolojik op.	1 %100	0 %100	1 %0,5	0,644	0,499

Çalışmadaki olguların PE tanısı almadan önce aktif olarak antikoagülan, antiagregan veya her ikisi birlikte bir tedavi alıp almadıklarını incelediğimizde; 39 hastanın (%19) sadece antikoagülan tedavi, 39 hastanın (%19) sadece antiagregan tedavi ve 4 hastanın (%2) ikili tedavi aldıkları gözlenmekteydi. Antikoagülan, antiagregan veya ikili tedaviden herhangi

birini alan ile bu ilaçları kullanmayan hastaları mortalite açısından karşılaştırdığımızda; ilaç kullanan grupta 82 hastadan 21'i (%25,6), ilaç kullanmayan grupta ise 123 hastadan 15'i (%12,2) ölmüş olup aralarında güçlü bir istatistiksel fark mevcuttur (p:0.013). Hastanede yatış süreleri karşılaştırdığımızda ise ilaç kullanım hikayesi olan grupta hastanede yatış süresi $8\pm10,9$ (min. 0-max. 90) gün ile kullanmayan grupta $8\pm6,3$ (min. 0- max.35) gün olup aralarında istatistiksel fark saptanmadı (p:0.364). Sadece antiagregan kullanan grupta 39 kişiden 7 kişi (%17,9) ölmüşken, sadece antikoagülan kullanan grupta 12 kişi (%30,8) ölmüştür. Antikoagülan kullanan grupta ölüm oranı belirgin olarak daha yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p:0.187). Ayrıca bu iki grup arasında yapılan hastanede yatış süresi açısından değerlendirmede anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p:0.191).

Hastalarımızın acil servise başvuru nedenleri incelendiğinde en sık semptom %56.1 ile nefes darlığı iken, göğüs ağrısı %20, halsizlik %13.2, hemoptizi%5.9, senkop ise %4.9 sıklığında saptanmıştır. Şekil 3'te hastalarımızın başvuru şikayetleri gösterilmiştir. Erkek ve kadın olgular arasında başvuru şikayetleri açısından istatistiki fark saptanmadı (p>0.05). Olguları 65 yaş üstü ve altı olarak iki gruba ayırdığımızda olguların 117'si (%57) <65 yaş grubunda, 88 tanesi ise (%43) ≥ 65 yaş grubunda saptandı. İki grup arasında başvuru şikayetleri incelendiğinde göğüs ağrısı ve hemoptizi genç olgularda daha fazla izlenirken, halsizlik ve senkop ise yaşlı olgularda daha fazla izlendi ve bu fark istatistiki olarak anlamlı idi. Nefes darlığı görece yaşlı olgularda daha fazla izlenmesine rağmen iki grup arasında istatistiki fark saptanmadı. Yaşa göre başvuru şikayetleri Tablo 17'de gösterilmiştir.



Şekil 3. Hastaların başvuru şikayetleri

Tablo 17. Hastaların yaşa göre acil servise başvuru şikayetleri

	Başvuru Şikayeti					Toplam
	Göğüs Ağrısı	Nefes Darlığı	Senkop	Hemoptizi	Halsizlik	
65 Yaş Altı	25 %28,4	48 %54,5	1 %1,1	11 %12,5	3 %3,4	88 %100
65 Yaş Ve Üzeri	16 %13,7	67 %57,3	9 %7,7	1 %0,9	24 %20,5	117 %100
Toplam	41 %20	115 %56,1	10 %4,9	12 %5,9	27 %13,2	205 %100
p Değeri	0,009	0,698	0,031	<0,001	<0,001	

Hastaların acil servise ilk başvuru sırasında vital bulguları incelendiğinde 106 olguda (%51.7) normal sınırlarda nabız saptanırken, 4 olguda (%1.9) bradikardi (nabız<60/dk), 95 olguda (%46.3) ise taşikardi (nabız>100/dk) saptanmıştır (nabız minimum:46/dk, maksimum:190/dk). Hastalarımızın 37 tanesinde (%18) sistolik tansiyon (TA) <90 mm/Hg saptanırken, 13 olguda başvuru sırasında hipertansiyon (TA≥140 mm/Hg) tespit edildi (Sistolik TA minimum:66 mm/Hg maksimum:190 mm/Hg).

Olguların 4 (%1.9) tanesinde vücut ısı>38 °C saptanırken, 2(%0.9) olguda hipotermi tespit edildi (vücut ısı minimum:35.5 °C, maksimum:39 °C). Olguların 121'inde (%59) taşipne izlenirken, 84 olguda (%41) solunum sayısı normal aralıkta idi, olguların hiçbirinde bradipne saptanmadı (DSS minimum:13/dk maksimum:48/dk).

Olguların acil servise başvuru sırasında oksijen desteği olmadan parmak ucu saturasyonları(SpO2) incelendiğinde 121 olguda (%59) SpO2≤ %90 saptanırken, 179 olguda (%87.3) SpO2< %95 saptanmıştır. Sadece 26 olguda (%13.7) başvuru SpO2≥ %95 saptanmıştır (SpO2 minimum: %51 maksimum %99). Vital bulgular Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Hastaların Başvuru Anındaki Vital Bulguları

	Sistolik Kan Basıncı (mmHG)	Diastolik Kan Basıncı (mmHG)	Nabız /dk	Ateş (°C)	Dakika Solunum Sayısı/dk	Parmak Ucu O2 Saturasyonu
Median	120	70	99	36,2	22	88
SD*	22,3	14,2	22,5	3,4	6,1	8,2
Min.	66	46	46	35,5	13	51
Max.	190	120	190	39	48	98,9

* Standart Sapma

Başvuru anında hipotansiyonu mevcut olan hastaları diğer hastalar ile Pulmoner Arter Basıncı (PAB) değerleri, ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyon bulguları, emboli şiddeti ve 30 günlük mortalite açısından karşılaştırdık. Hipotansif hastalarda PAB değeri $50 \pm 20,2$ mmHG (min:24-max:95mmHG) iken diğer hastalarda PAB değeri 40 ± 17 mmHG (min:20-max:120mmHG) olarak saptandı. Yapılan istatistiksel çalışmada hipotansiyon ile PAB arasında negatif yönlü kuvvetli ilişki olduğu saptandı ($p:0.002$, $Z:-3.133$). Hipotansiyon ile sağ ventrikül dilatasyon bulguları incelendiğinde başvuru anında hipotansiyonu olan hastalardan 22 tanesinde (%59,5) sağ ventrikül dilatasyon bulgusu saptandı. Diğer gruba göre oransal olarak anlamlı fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0.083$). Hipotansif hastaları diğer hastalarla emboli şiddeti açısından karşılaştırdığımızda; masif embolinin çok daha fazla oranda görüldüğü, hipotansif olmayan hastalara göre nonmasif hasta oranının oldukça düşük olduğu ve submasif hasta oranlarının hipotansif olmayan hastalarla yakın oranlarda olduğu görüldü. Hipotansiyonun emboli şiddeti ile istatistiksel olarak kuvvetli anlamlı olduğu tespit edildi ($p:0.002$). Hipotansif hastaları mortalite açısından incelediğimizde 14 hastanın (%37,8) öldüğü gözlemlendi ve hipotansif olmayan hastalarla karşılaştırdığımızda istatistiksel güçlü bir ilişki olduğu görüldü ($p<0.001$). Hipotansif hastaların diğer hastalarla sağ ventrikül dilatasyonu, emboli şiddeti ve mortalite açısından ilişkisi Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. Hipotansif hastaların diğer hastalara göre sağ ventrikül dilatasyonu, emboli şiddeti ve mortalite açısından ilişkisi

Hipotansiyon	Sağ Ventrikül dilatasyonu		Emboli Şiddeti			Mortalite	
	Var	Yok	Nonmasif	Submasif	Masif	Var	Yok
Var	22 %59,5	15 %40,5	9 %24,3	13 %35,1	15 %40,5	14 %37,8	23 %62,2
Yok	76 %45,2	92 %44,9	77 %45,8	64 %38,1	27 %40,5	22 %13,1	146 %86,9
p Değeri	0,083		0,002			<0,001	

Başvuru anındaki dakika solunum sayıları ile mortalite kıyaslamamızda; mortal seyreden 36 hastanın dakika solunum sayıları $28 \pm 6,3$ (min.15-max.48) iken mortalite görülmeyen 169 hastanın dakika solunum sayıları $22 \pm 5,4$ (min.13-max.40) olduğu tespit edildi. İstatistiksel analizde aralarında kuvvetli bir ilişki tespit edildi ($p < 0,001$).

Hastaların kan gazı değerleri incelendiğinde 27 olguda (%13.1) asidoz ($Ph < 7.35$), 56 olguda (%27.3) alkaloz ($Ph > 7.45$) saptanırken 122 olguda (59.6) normal sınırlarda Ph saptanmıştır (Ph minimum:6.93 maksimum:7.58). Olguların 137 tanesinde (%66.8) hipoksi ($PaO_2 < 80$ mmHg) saptanırken, 15 olguda (%7.3) hiperoksi ($PaO_2 > 100$ mmHg), 53 olguda (%25.9) ise normal sınırlarda PaO_2 saptanmıştır (PaO_2 minimum:25.4 mmHg-maksimum:158 mmHg). Olguların 120 (%59,5) tanesinde hipokarbi ($PaCO_2 < 35$ mmHg) saptanırken, 18 (%8,7) olguda hiperkarbi ($PaCO_2 > 45$ mmHg) saptanmıştır ($PaCO_2$ minimum:11.5 mmHg maksimum:106.4 mmHg).

Çalışmamızdaki hastaların tam kan sayımında lökosit (WBC), hemoglobin (Hb), platelet (PLT), platelet dağılım genişliği (PDW) ve platelet/lenfosit oranı (PLO)' nı inceledik. Bu değerler Tablo 20'de gösterilmiştir. PDW değeri ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde; mortal seyreden hastalarda PDW değeri $16,650 \pm 2,9$ olup ölüm gözlenmeyen hastalarda ise $16 \pm 2,7$ olarak gözlenmiştir. Aralarında yapılan istatistiksel analizde $p:0.470$ bulunmuş olup anlamlı fark saptanmadı. Platelet dağılım genişliği ile emboli şiddeti ilişkisi değerlendirdiğimizde ise nonmasif, submas, masif hasta grupları PDW ortanca değerleri arasında büyük farklılıklar olmadığı gözlemlendi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p:0.926$). Hastalarımızın PLO ortalaması $196,9 \pm 153.7$ saptanmıştır. Cinsiyete

göre PLO'nı incelediğimizde PLO değeri kadınlarda $192,4 \pm 160,3$ olduğu gözlenmişken, erkeklerde $202 \pm 143,7$ olduğu tespit edildi. İkisini istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda istatistiksel bir farklılık saptanmadı ($p:0.449$). Mortal seyreden hastalarımız ile diğer hastaların PLO'nı karşılaştırdığımızda, ölen hastalarda PLO değeri biraz daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p:0.718$). Emboli şiddetine göre PLO oranlarını bakıldığında; nonmasif, submasif ve masif grupları arasında yapılan istatistiksel analizde $p:0.019$ değeri elde edilmiş olup anlamlı bir ilişki elde edilmiştir. Nonmasif grupta ortalama PLO değeri 160, submasif grupta 182, masif grupta ise 112,5 olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel değerlendirmede nonmasif-submasif grup karşılaştırmasında p değeri 0.212 , nonmasif-masif grup arasında $p:0.069$ ve submasif-masif grup karşılaştırmasında $p:0.005$ bulunmuş olup aralarında anlamlı derece fark saptanmıştır. Fakat nonmasiften masife doğru emboli şiddetinde artış ile PLO ortalama değerlerinde korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 20. Hastaların tam kan sayımı verileri

	WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	Hb (g/dl)	PLT ($10^3/\mu\text{l}$)	PDW (fL)	PLO
Ortalama	11,14	12,07	253	14,9	196,9
SD*	5,07	2,01	112	2,8	153
Min.	1	7,4	20	8,9	8
Max.	39	17,4	636	20,3	1158

* SD: Standart Sapma

Çalışmaya dahil edilen hastaların biyokimyasal parametrelerinden üre, kreatinin, ALT, AST, total protein, albümin, CRP ve laktat değerleri ile koagülasyon parametrelerinden protrombin zamanı, aPTT, protrombin aktivasyonu, INR, d-dimer ve d-dimer fibrinojen (DFO) oranını inceledik. Tablo 21'de hastalarımızdaki bu parametrelerin değerleri gösterilmiştir. Ayrıca çalışmamızda hastaların troponin değerlerini de incelemeyi planladık fakat çalışma süresi içerisinde laboratuvarımızda troponin kiti değişikliği sebebiyle troponin değerleri yerine hastaları troponinin değerleri normal sınırlar içerisinde veya normal limitin üzerinde olarak gruplandırdık. Yüz otuz yedi hastada (%66.8) troponin düzeyi normal saptanırken, 68 hastada (%33.2) troponin düzeyi yüksek saptanmıştır.

Tablo 21. Hastaların biyokimya,koagülasyon ve kangazı parametreleri

	Ortalama	SD	Min	Max
Üre (mg/dl)	50,8	30,5	12	208
Kreatinin (mg/dl)	1,02	0,65	0,4	7
ALT (U/L)	45,3	86,9	7	822
AST (U/L)	66,21	163,1	11	1435
Total Protein (g/dl)	6,4	0,89	3,5	9
Albumin (g/dl)	3,37	0,59	1,4	4,8
CRP (mg/dl)	7,06	7,7	0,1	43
Laktat (mg/dl)	19,8	19,45	0,7	145
Protrombin Zamanı (sn)	16,2	5,8	12,3	75,1
aPTT (sn)	27,9	6,21	17,3	117
Protrombin Aktivasyonu (%)	76,9	20,5	9	117
INR	1,32	0,72	0,91	8,94
D-Dimer (µg/ml)	6,75	5,83	0,12	20
D-Dimer/Fibrinojen Oranı	1,45	1,53	0,1	10

Hastaların total protein değerleri $6,4\pm0,89$ gr/dl , albümin değerleri ise $3,37\pm0,59$ gr/dl olduğu gözlemlendi. Total protein, albümin değerleri ile hastaların Wells' ve revize Geneva skorları arasında bir ilişki olup olmadığını araştırıldı. Total protein ile Wells' skoru arasında düşük de olsa negatif yönlü bir ilişki olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p:0.52$ $r:-0.065$). Total protein ile revize Geneva skoru arasında ise negatif yönlü daha güçlü bir ilişki olduğu ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p:0.039$ $r:-0.144$). Total protein değerleri düşük olan hastaların daha yüksek revize Geneva skoru sahibi oldukları gözlemlendi. Aynı karşılaştırmayı albümin değerleri ile yaptığımızda ise Wells' skoru ile istatistiksel anlamlı fark olmadığı ($p:0.395$ $r:-0.60$), revize Geneva skoru ile negatif yönlü bir ilişki ve sınırda bir istatistiksel anlamlılık olduğu gözlemlendi ($p:0,05$ $r:-0,144$).

Bilindiği üzere PESI hesaplamasında total protein ve albümin gibi herhangi bir biyokimyasal parametre kullanılmamaktadır. Hastaların total protein ve albümin değerleri ile PESI skorlarını karşılaştırdığımızda her ikisinin de negatif yönlü çok kuvvetli bir ilişkisi olduğu görüldü. Bu istatistiksel değerlerin total protein için $p<0.001$ ($r:-0.430$) iken albümin için de $p<0.001$ ($r:-0.565$) olduğu saptandı. Çalışmamızda total protein ve albümin değerlerinin 30 günlük mortalite ile istatistiksel olarak yüksek derecede ilişkili olduğu gözlemlendi. Mortal seyreden hastaların total protein ortanca değeri 5,65gr/dl, albümin ortanca değeri 2,8gr/dl iken takiplerinde 30 gün içerisinde ölüm gözlenmeyen 169 hastanın total protein ortanca değeri 6,7gr/dl, albümin değerinin 3,6gr/dl olduğu tespit edildi. Yaptığımız istatistiksel analizlerde her ikisinde $p<0.001$ değeri elde edildi ve aralarında güçlü ilişki olduğu görüldü. Çalışmamızdaki hastalarda total protein ve albümin değeri düştükçe daha mortal seyretiltikleri gözlemlendi.

D-dimer seviyeleri ile laktat arasındaki korelasyon açısından yaptığımız istatistiksel çalışmada aralarında anlamlı fakat zayıf bir pozitif yönlü ilişki olduğu gözlemlendi ($p:0.17$ $r:0.167$). Hastaların DFO ile başvuru anındaki parmak ucu oksijen saturasyonlarını karşılaştırdığımızda $p<0.001$ ($r:-0.332$) gibi istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki tespit edildi. D-dimer fibrinojen oranı yüksek olan hastaların başvuru anında parmak ucu oksijen saturasyon değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi. D-dimer fibrinojen oranı ile emboli şiddeti arasındaki ilişiyi değerlendirdiğimizde nonmasif hastalarda DFO ortanca değeri 0,6 , submasif hastalarda bu değer 1 ve masif hastalarda ise 2 olduğu görüldü. Yaptığımız analizde DFO ile emboli şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). D-dimer fibrinojen oranı ile 30 günlük mortalite ilişkisine baktığımızda ise ölüm görülen grupta DFO ortanca değeri 0,9 (min:0,1-max:10) olarak gözlenirken sağ kalan grupta ortanca değer 1,9 (min:0,6-max:8) olarak görüldü. İstatistiksel analizde $p:0.026$ değeri elde edildiği için anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. Hastaların DFO arttıkça emboli şiddeti ve mortalitede artış olduğu görüldü.

Çalışmamızdaki hastaların laktat değerleri ile troponin yüksekliği arasındaki ilişki açısından yapılan çalışmada troponin yüksekliği olan 68 hastanın ortanca laktat değeri 19,5 mg/dl iken troponin negatif hastalarda bu değer 14 mg/dl olduğu görüldü. Troponin değeri pozitif olan hastalarda laktat değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edilirken yapılan istatistiksel analizde anlamlı ilişki olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Laktat değerleri ile sağ ventrikül dilatasyon bulgusu ilişkisi açısından değerlendirdiğimizde ise sağ ventrikül dilatasyon bulgusu olan 98 hastanın ortanca laktat değeri 18 mg/dl olarak bulundu ve diğer gruba göre daha yüksek tespit edilmesiyle yapılan istatistiksel analizde anlamlı bir fark

olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Emboli şiddeti ile laktat arasındaki ilişkiye bakıldığında nonmasiften masife doğru emboli şiddeti arttıkça laktat ortanca değerlerinin seviyesinin arttığı görüldü. Ortanca değerler sırası ile nonmasifte 10,5 mg/dl, submasifte 18 mg/dl, masifte ise 20,5 mg/dl olarak hesaplandı. Gruplar arasında yapılan istatistiksel çalışmada laktat seviyeleri bakımından nonmasif grubun diğer gruplardan istatistiksel olarak oldukça anlamlı olduğu görülürken (nonmasif-submasif $p<0.001$, nonmasif-masif $p<0.001$) submasif ve masif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p:0.094$). Mortal seyreden hastaların laktat değeri ile sağ kalan hastaların değerlerini kıyasladığımızda; ölüm görülen gruptaki hastaların laktat ortanca değeri 21 mg/ml ike sağ kalan gruptakilerin 14 mg/ml olarak hesaplandı. Yapılan istatistiksel analizde $p<0.001$ değeri elde edilirken anlamlı bir fark olduğu görüldü. Laktat değerleri ile troponin,sağ ventrikül dilatasyon bulguları,emboli şiddeti ve mortalite arasındaki ilişki Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22. Hastaların laktat değeri ile troponin, sağ ventrikül dilatasyon bulguları, emboli şiddeti ve mortalite arasındaki ilişki

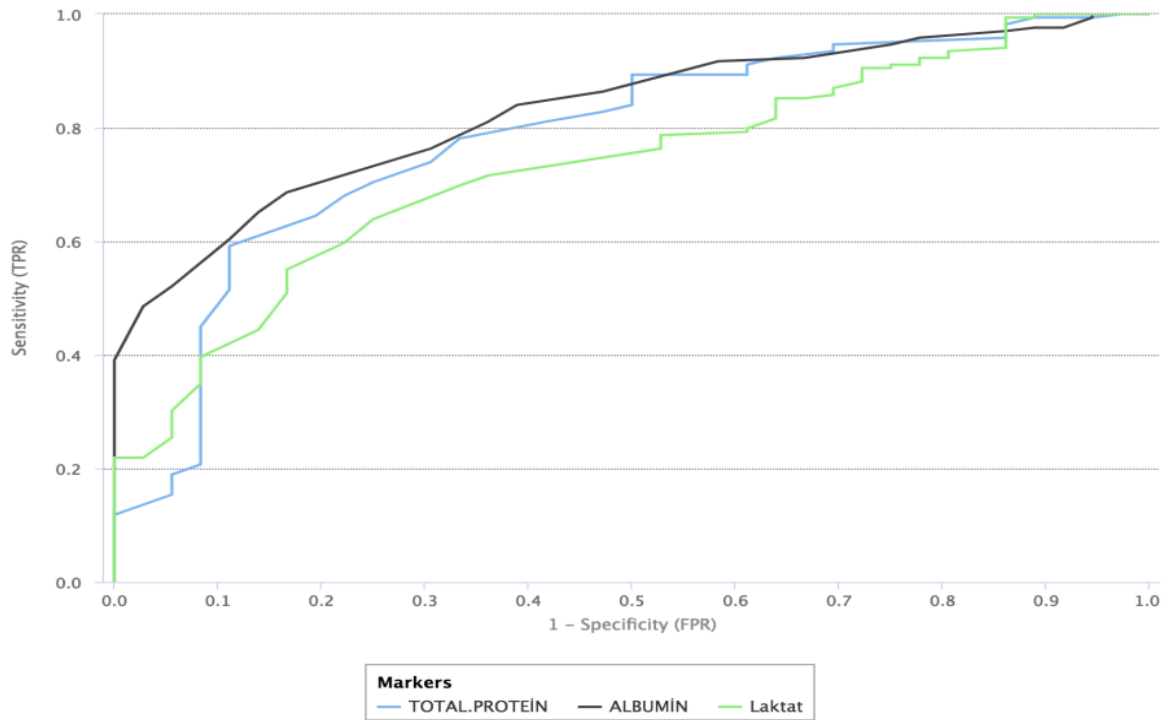
		Laktat (mg/ml)					p
		N*	Ortanca	SD**	Min.	Max.	
Troponin	Negatif	137	14	15,2	0,7	145	<0,001
	Pozitif	68	19,5	24,7	0,7	142	
Sağ ventrikül dilatasyonu	Yok	107	12	15,1	0,7	115	<0,001
	Var	98	18	22,6	0,9	145	
Emboli Şiddeti	Nonmasif	86	10,5	15,1	0,7	115	<0,001
	Submasif	77	18	17,6	1,7	145	
	Masif	42	20,5	25,7	0,9	142	
Mortalite	Yok	169	14	11,9	0,7	75,1	<0,001
	Var	36	21	35,3	8,8	145	
Toplam		205	16	19,45	0,7	145	

* N: Hasta sayısı , ** SD: Standart Sapma

Laktat değerleri ile hastaların EKO ile ölçülen ejeksiyon fraktyonu (EF) değerleri arasında ilişkiye bakıldığında aralarında negatif yönlü bir ilişki olduğu görüldü. Hastaların laktat seviyeleri arttıkça daha düşük EF değerleri gözlemlendiği tespit edildi. Yapılan analizde

istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p:0.001, r:-0,223$). Artan laktat seviyeleri ile hastaların PESI skorları arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu görüldü, laktat seviyeleri yüksek olan hastalarda daha yüksek PESI skoru ve mortalite açısından artmış risk olduğu görüldü. İstatistiksel analizde anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001, r:0,433$). Hastalardan alınan kangazında ölçülen pH seviyeleri ile laktat seviyeleri arasındaki korelasyona baktığımızda ise beklendiği üzere laktat seviyeleri artan hastaların pH düzeylerinin düştüğü görüldü ve istatistiksel olarak da negatif yönlü anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0.001, r:-0.273$).

Total protein, albümin ve laktat düzeylerinin yaptığımız istatistiksel analizlerde mortalite ile anlamlı ilişki içerisinde olduğu görüldü. Çalışmamızda toplam 205 hasta üzerinden bu biyokimyasal parametrelerin mortaliteyi tahminde en uygun kesim noktalarını bulmak için Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi yöntemini kullandık. Total protein, albümin ve laktat için gerçekleştirilen ROC analizi sonucunda total protein için area under of curve (AUC) değeri 0.78 (0.70-0.87, $p<0.001$) bulunurken albümin için AUC= 0.83 (0.76-0.89, $p<0.001$), laktat için AUC= 0.733 (0.65-0.814, $p<0.001$) bulunmuştur. Üç belirteç için oluşturulan ROC eğrileri Şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4. Total protein, albümin ve laktat için mortalite ilişkisi

Total protein için en uygun sınır değer 6.5 gr/dl, albümin için en uygun sınır değer 3.2 gr/dl ve laktat için ise 18 mg/ml olarak bulunmuştur. Her bir belirteçler için bulunan kesim noktalarına ilişkin performans ölçüleri Tablo 23’te verilmiştir.

Tablo 23. Total protein, albümin ve laktat için sınır değerler

Performans Ölçüleri	Total Protein			Albumin			Laktat		
	Değer	Alt Sınır	Üst Sınır	Değer	Alt Sınır	Üst Sınır	Değer	Alt Sınır	Üst Sınır
Duyarlılık	0.889	0.739	0.969	0.833	0.672	0.936	0.75	0.578	0.879
Seçicilik	0.592	0.514	0.667	0.686	0.611	0.755	0.639	0.562	0.711
Pozitif kestirim değeri	0.317	0.253	0.644	0.361	0.289	0.625	0.307	0.243	0.517
Negatif kestirim değeri	0.962	0.899	0.972	0.951	0.888	0.965	0.923	0.846	0.944

Çalışmamıza dahil edilen 205 hastanın 68’inde (%33,2) troponin pozitifliği saptandı. Bu 68 hastadan 50 (%73,5) tanesinde EKO’da sağ ventrikül dilatasyon bulguları saptandı, 18 (%26,5) hastada ise bu bulguya rastlanmadı. Aralarında yaptığımız analizde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0.001$). Troponin yüksekliği olan hastalarda yüksek oranda SVD bulguları beklendiği görüldü. Troponin pozitifliği ile mortalite ilişkisi incelendiğinde troponinin değeri normal limitin üzerinde olan 68 hastadan 18 hastada (%26,5) ölüm gözlenmiş olup troponin değeri normal olan hastalar içinde de 18 hasta (%13,1) ölmüş. Her iki grupta da aynı sayıda hasta ölmüş olsa da oransal olarak baktığımızda troponin yüksek olan grupta 2 kat daha fazladır. Bu karşılaştırma için yaptığımız analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p:0.018$).

Acil servis başvurusunda çekilen alt ekstremitte venöz dopler ultrasonografide 70 hastada (%34,1) derin ven trombozu tespit edildi. DVT tespit edilen hastalardan 15 hasta (%21,4) hasta mortal seyrederken, DVT olmayan grupta ise 21 hastada (%15,6) 30 gün

içerisinde ölüm görüldü. Oransal açıdan DVT olan hastalarda mortalite daha yüksek görülmesine karşın yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p:0.295$).

Hastalarımızın klinik olasılık skorlamalarına bakıldığında Wells' skoru 21 hastada düşük riskli, 115 hastada orta riskli, 69 hastada ise yüksek riskli saptanmıştır. Geneva skoru ise 19 olguda düşük riskli, 141 olguda orta riskli, 55 olguda ise yüksek riskli olduğu tespit edilmiştir. Pulmoner tromboemboli klinik olasılık açısından kullandığımız Wells' ve revize Geneva skorlarının çalışmamız içindeki kadın ve erkeklerde aldığı puanlar açısından değerlendirdiğimizde kadınlarda Wells' skorunun ortanca değerinin 5 puan, erkeklerde ise 4 puan olduğu görüldü. Revize Geneva skorlamasında ise kadınların ortanca değerinin 6,5 puan, erkeklerin ise 6 puan olduğu görüldü. Her iki skorlamada da kadınların puanlarının ortalamasının erkeklerden daha fazla olduğu tespit edildi. Cinsiyet ve bu skorlamalar arasında yaptığımız analizde Wells skorunun cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.001$), revize Geneva skorunun ise farklılık olsa da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

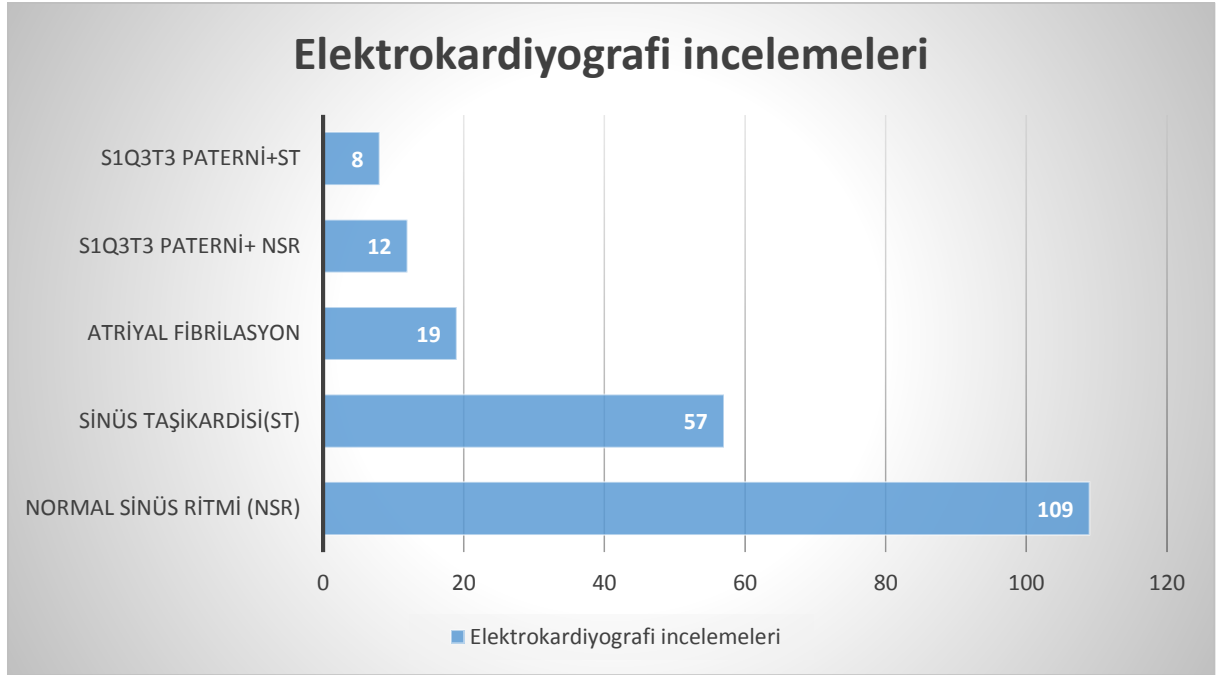
Klinik skorlamalar ile hastaların emboli şiddeti açısından kıyaslama yaptığımızda Wells' skoru ortanca değerleri nonmasif gruptan masif gruba doğru arttığı saptandı. Bu değerler sırasıyla nonmasif grupta 4 puan, submasif grupta 4.5 puan ve masif grupta ise 6 puan olduğu görülmektedir. İstatistiksel analiz yaptığımızda ise Wells' skoru puanı ile emboli şiddeti arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu ve bunun istatistiksel açıdan oldukça anlamlı olduğu görülmektedir ($p<0.001$). Aynı şekilde emboli şiddeti ile revize Geneva skoru puanları karşılaştırdığımızda masif grubun (ortanca değer=8 puan) nonmasif ve submasif (ortanca değer=6 puan) gruba göre anlamlı derecede yüksek puan ortalamasına sahip olduğu, nonmasif ve submasif grupların aynı ortanca puan değerine sahip oldukları görülmektedir. Yapılan istatistiksel analizde masif grubun diğer gruplardan anlamlı olarak farklı olduğu görülmektedir ($p:0.002$). Mortal seyreden 36 hastanın Wells' skoru ortanca değeri 5.5 puan, revize Geneva skoru ortanca değeri 8 Puan iken mortalite gözlenmeyen grupta bu değerler sırası ile 4.5 ve 6 puandır. Her iki skor bakımından ölüm görülen hastaların puanlarının daha yüksek olduğu görüldü. İstatistiksel değerlendirme yapıldığında mortalite ve Wells skoru arasındaki p değeri 0.022, revize Geneva skoru arasındaki p değeri ise 0.003 olduğu görüldü, farkın anlamlı olduğu tespit edildi. Wells ve revize Geneva skoru ile cinsiyet, emboli şiddeti, mortalite arasındaki ilişki Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24. Wells ve Revize Geneva skoru ile cinsiyet, emboli şiddeti, mortalite arasındaki ilişki

		Wells Skoru			Revize Geneva Skoru			p Değeri	
		Median	Min.	Max.	Median	Min.	Max.	Wells'	Geneva
Cinsiyet	Kadın	5	0	10,5	6,5	1	20	<0.001	0.148
	Erkek	4	0	9	6	1	15		
Emboli Şiddeti	Nonmasif	4	0	9	6	1	14	<0.001	0.002
	Submasif	4,5	0	10,5	6	1	20		
	Masif	6	1,5	10	8	4	25		
Mortalite	Yok	4,5	0	10,5	6	1	20	0.022	0.003
	Var	5,5	0	10	8	3	15		
Toplam		4,5	0	10,5	6	1	20		

Hastaların elektrokardiyografileri incelendiğinde 109 olguda (%53.2) normal sinüs ritmi (NSR) saptanırken, 57 olguda (%27.8) sinüs taşikardisi (ST), 19 olguda (%9.3) atriyal fibrilasyon (AF), 12 olguda (%5.9) sinüs taşikardisi olmadan S1O3T3 paterni, 8 olguda (%3.9) ise sinüs taşikardisi+ S1Q3T3 paterni izlenmiştir. Elektrokardiyografi bulguları Şekil 5’de gösterilmiştir.

Hastaların acil servise başvuru anında çekilen EKG bulgularını mortalite olan ve olmayan hasta grupları arasında karşılaştırdık. EKG’ı NSR olan 10 hastanın (%9,2),sinüs taşikardisi olan 16 hastanın (%28,1), AF’u olan 6 hastanın (%31,6), S1Q3T3 paterni olan toplam 20 hastanın 4 tanesinin (%20) mortal seyrettiği görüldü. Aralarında yaptığımız çoklu grup analizinde p:0.002 bulunup istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Özellikle sinüs taşikardisi ve AF’si olan grupta ölüm oranlarının daha yüksek seyrettiği gözlemlendi. Ayrıca EKG’si S1Q3T3 paternine sahip hastaların da normal sinüs ritmi olan gruba göre daha mortal seyrettiği tespit edildi.



Şekil 5. Hastalarımıza ait elektrokardiyografi incelemeleri

Çalışmamız içindeki bu 205 hastadan 180 tanesine (%87) bilgisayarlı tomografi toraks anjiyografi yöntemi ile pulmoner emboli tanısı koyulmuş olup 25 hasta (%13) ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi sonrası sonrası PE tanısı almıştır.

Hastaların ekokardiyografi bulgularından ejeksiyon fraksiyonu (EF), sağ ventrikül dilatasyon (SVD) varlığı ve pulmoner arter basıncını (PAB) inceledik. Olguların EF'unun ortalama değeri yüzde $54,73 \pm 8,7$ olduğu ve 98 hastada (%47,8) SVD bulgularına sahip olduğu gözlemlendi. Pulmoner arter basıncı 53 (%25,8) olguda normal sınırlarda saptanırken, 152 (%74,2) olguda normalden yüksek olarak saptanmıştır. Hastaların PAB değeri $45,4 \pm 18,1$ mm/HG (min:20-max:120) olduğu görüldü. Hastaların başvuru anındaki dakika solunum sayısı ile PAB değerleri arasında korelasyon açısından istatistiksel değerlendirme yaptığımızda, hastaların dakika solunum sayıları arttıkça PAB değerlerinin daha yüksek saptandığı görüldü ve bu istatistiksel olarak aralarında güçlü pozitif yönlü bir ilişki olduğu görüldü ($p < 0.001, r: 0.429$). Aktif malignitesi olan 44 hasta ile diğer hastaların PAB değerlerini incelediğimizde malignitesi olan hastalarda PAB $46,5 \pm 18,5$ mmHG olduğu bilinen malignitesi olmayan grupta ise $45,19 \pm 18$ mmHG olduğu görüldü. Aktif malignitesi olan hastaların PAB çok az miktarda daha yüksek olsa da aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p: 0,660$). Hastaların PAB değerleri ile hastalara verilen tedavi şekillerini karşılaştırdığımızda sadece antikoagülan tedavi alan grupta PAB $41 \pm 14,7$ mm/HG,

trombolitik tedavi verilen grupta $63,3 \pm 22,08$ mm/HG ve vena cava filtresi takılan grupta ise $65 \pm 26,6$ mm/HG olduğu görüldü. Sadece antikoagülan tedavi alan grubun PAB değeri diğer tedavi gruplarına göre belirgin bir şekilde düşük olduğu, trombolitik tedavi alan grup ile vena cava filtresi uygulanarak tedavi uygulanan grupların birbirine yakın PAB değerleri olduğu gözlemlendi.

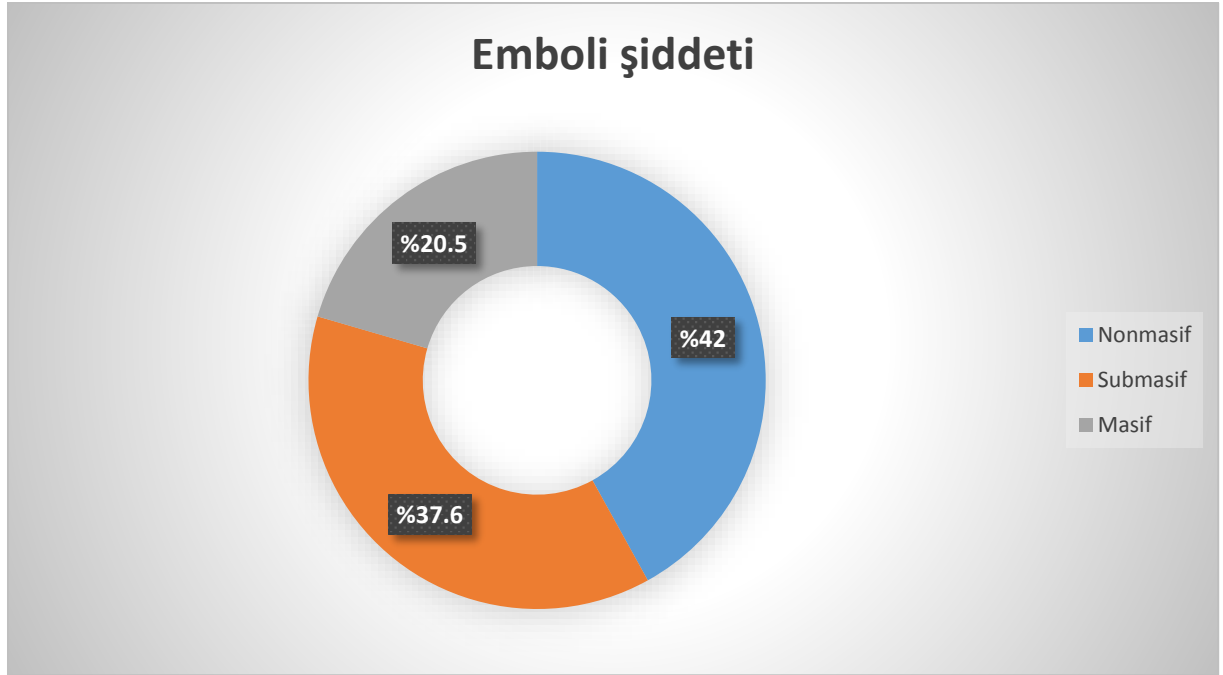
Yapılan analizde antikoagülan tedavi ve trombolitik tedavi arasındaki p değeri <0.001 olup antikoagülan tedavi ve vena cava filtresi takılan grup arasında ise 0.033 olarak istatistiksel anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Vena cava filtresi takılan grup ve trombolitik tedavi yapılan grup arasında anlamlı ilişki yoktur. Verilen tedaviye göre PAB değerleri ve aralarındaki ilişki Tablo 25’te gösterilmiştir.

Tablo 25. Verilen tedavi şekli ile hastaların PAB arasındaki ilişki

	N*	PAB***			
		Mean	SD**	Min.	Max.
Antikoagülan	171	41,8	14,7	20	98
Trombolitik	29	63,3	22,08	29	120
Vena cava filtresi	5	65	26,6	25	95
Toplam	205	45,4	18,1	20	120

* N: Hasta sayısı, ** SD: Standart Sapma, *** PAB: Pulmoner Arter Basıncı

Pulmoner emboli tanısı koyulan bu hastaların emboli şiddetine bakıldığında 86 hasta (%42) nonmasif PE, 77 hasta (%37.6) submasif PE, 42 hastanın(%20.5) masif PE olarak değerlendirildi. Hastalarımıza ait emboli şiddeti Şekil 6’de gösterilmiştir.



Şekil 6. Hastalarımızın emboli şiddeti

Cinsiyet ve emboli şiddeti arasında ki ilişki incelendiğinde erkek ve kadın olgularda emboli şiddetinde tüm emboli şiddeti grupları arasında oransal olarak anlamlı fark olmadığı, sadece masif emboli oranının kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu görüldü ve p değeri 0.332 hesaplanarak istatistiki fark olmadığı saptandı. Emboli şiddeti cinsiyet ilişkisi Tablo 26’da gösterilmiştir.

Tablo 26. Emboli şiddeti ve cinsiyet ilişkisi

Emboli şiddeti	Kadın	Erkek	p değeri
Nonmasif PE	46 (%39.7)	40 (%44.9)	0.332 (Grup Analizi)
Submasif PE	42 (%36.2)	35 (%39.3)	
Masif PE	28 (%24.1)	14 (%15.7)	
Toplam	116 (%100)	89 (%100)	205 (%100)

Hastalara uygulanan tedavi şekilleri incelendiğinde 171 hastaya antikoagülan tedavi, 29 hastaya trombolitik tedavisi ve 5 hastaya vena cava filtresi takılması işlemi yapılmıştır. Kadınların %77,6’sı erkeklerin %91’i antikoagülan tedavi grubunda yer aldığı, trombolitik tedavi verilen hasta oranı kadınlarda %18,1 erkeklerde ise %9 oranında olduğu görüldü.

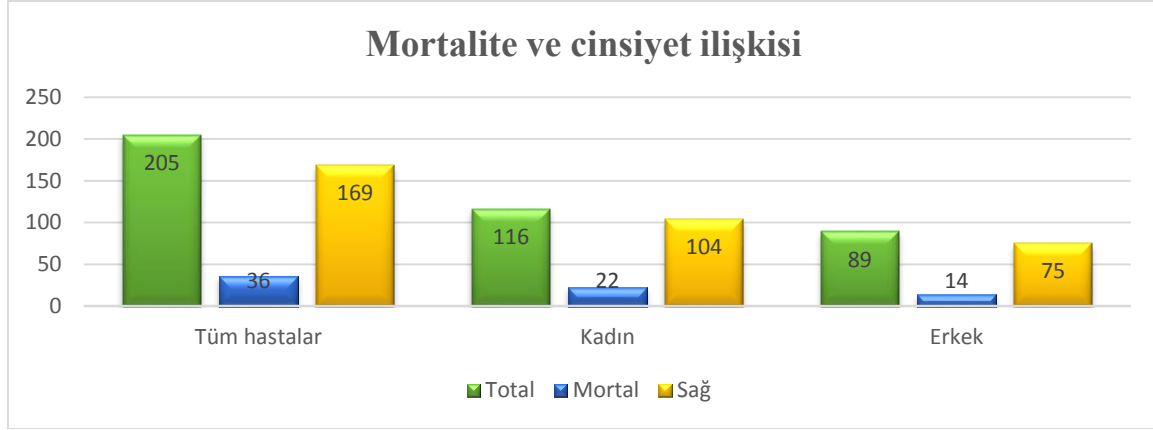
Kadınların %4,3'üne vena cava filtresi tedavisi uygulandığı, erkek hastalardan hiçbirine vena cava filtresi tedavisi uygulanmadığı tespit edildi. Çoklu grup analizi uygulandığında istatistiksel olarak p:0.016 değeri elde edildi, 0.05 anlamlılık düzeyinde kadın ve erkekler arasında tedavi açısından anlamlı farklılık olduğu görüldü. Cinsiyet ve tedavi şekilleri arasındaki ilişki Tablo 27'de gösterilmiştir.

Tablo 27. Cinsiyet ve tedavi şekilleri arasındaki ilişki

Cinsiyet	Tedavi			Toplam	p Değeri
	Antikoagülan	Trombolitik	Vena cava filtresi		
Kadın	90 %77,6	21 %18,1	5 %4,3	116 %100	0.016
Erkek	81 %91	8 %9	0 %0	89 %100	
Toplam	171 %83,4	29 %14,1	5 %2,4	205 %100	

Pulmoner emboli tanısı ile incelediğimiz 205 hastanın hesaplanan PESI skoru ortalama + SD değeri 94,65±35 (min:24-max:224) puan olduğu ve hastanede yatış sürelerinin ortalama 9,7±8,4 (min:0-max:90) gün olduğu görüldü.

Otuz günlük mortaliteye bakıldığında toplamda 36 olguda (%17.6) mortalite gerçekleşmiştir. Mortalite ile cinsiyet arasında yapılan incelemede kadın hastalar içinde 22 olguda (%19), erkek hastalar içerisinde ise 14 olguda (%15.7) mortalite gerçekleşmiştir. Yapılan analiz sonucunda cinsiyet ve mortalite arasında istatistiki fark saptanmamıştır (p: 0.546). Şekil 6'da mortalite ve cinsiyet ilişkisi gösterilmiştir.



Şekil 6. Mortalite ve cinsiyet ilişkisi

Mortalite için risk öngörüsünde kullandığımız PESI skorunun yanında mortal seyretme olasılığı yüksek hastaları önceden daha yüksek oranda yakalamak için çalışmamızda mortaliteyi belirgin olarak artıran risk faktörlerinin belirlenmesinde çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullandık. Yaptığımız çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; Üre (p:0.017), EKO'da sağ dilatasyon bulguları (p:0.002), total protein (p:0.013), tanı öncesinde aktif antikoagülan kullanım hikayesi olması (p:0.025) ve protrombin aktivasyonu düzeyi (p:0.011) faktörlerinin mortalite üzerine etkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Bu analizle mortalite kestirimi tablo 28'de gösterilmiştir

Tablo 28. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile mortalite kestirimi

	Odds	%95 Güven Aralığı	p
PESI*	1.042	1.017 - 1.068	0.001
Total protein	0.431	0.222 - 0.835	0.013
Üre	1.021	1.004 - 1.038	0.017
SVD**	10.621	2.299 – 49.062	0.002
Antikoagülan	4.541	1.208 – 17.067	0.025
Protrombin aktivasyonu	0.964	0.937 – 0.992	0.011

* PESI: Pulmoner Emboli Ciddiyet Endeksi, **SVD : Sağ Ventrikül Dilatasyon Bulgusu

Pulmonary embolism severity index skoru ile birlikte diğer faktörlerin de bulunduğu model (Model 1) ile yalnızca PESI skorunun bulunduğu ikinci bir modelin (Model 2)

mortalite kestirimindeki performansları ROC analiziyle karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmada AUC değerleri bakımından iki model arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmasa da (p:0.094) PESI skoru ile birlikte diğer faktörlerin bulunduğu modelin ,sadece PESI skorunun bulunduğu modele göre performansları açısından daha üstün olduğu görülmektedir.Çok değişkenli logistik regresyon modelleriyle ilgili sonuçlar tablo 29’da verilmiştir.

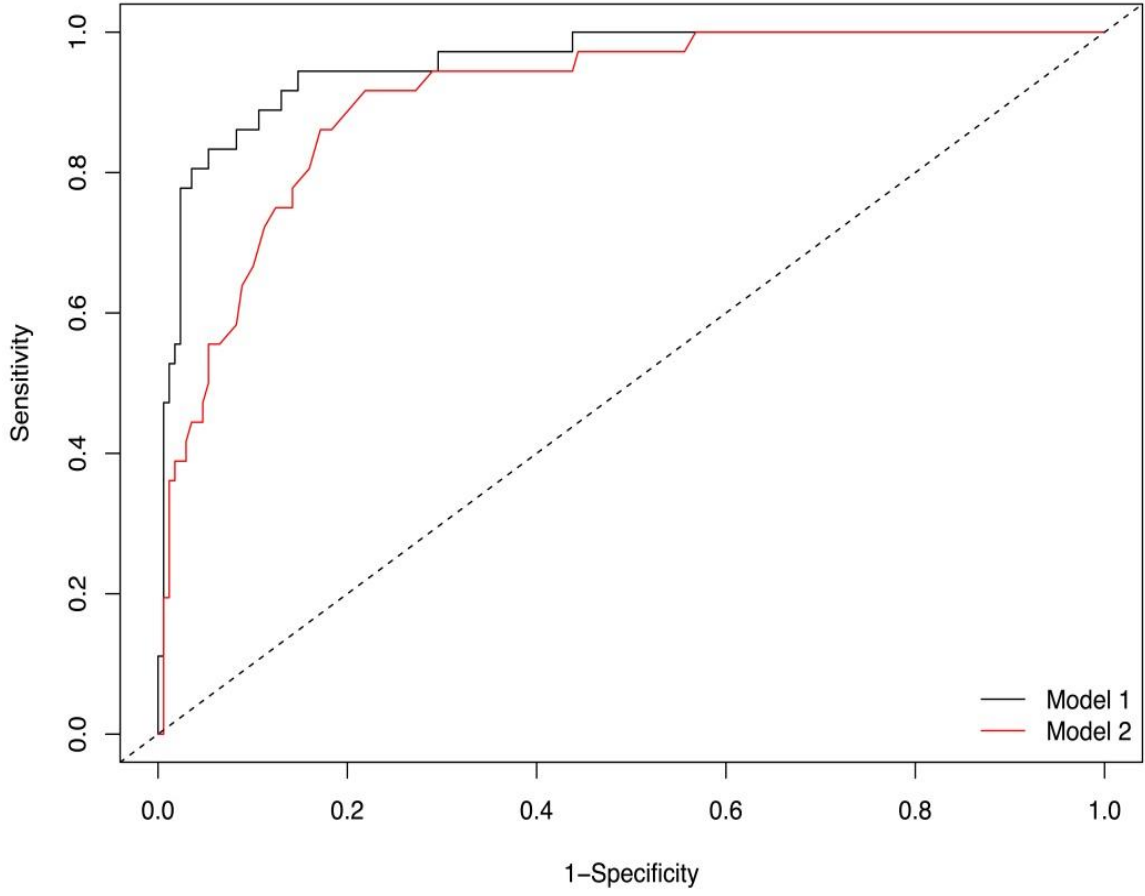
Tablo 29. Çok değişkenli logistic regresyon modelleri

	AUC*	Duyarlılık	Seçicilik	Pozitif Ayırt Edici Değeri	Negatif Ayırt Edici Değeri
Model 1	0.955	0.944	0.852	0.576	0.986
Model 2	0.906	0.917	0.781	0.471	0.978

* AUC: Area Under of Curve

Sadece PESI skorunu bulunduğu modele ait AUC değeri %90,6 iken PESI skoruyla birlikte diğer faktörlerin de bulunduğu model ile yaklaşık %5’lik bir artış sağlanarak AUC değeri %95,5’e kadar yükselmiştir.

En belirgin artış pozitif kestirim değerinde görülmüştür.Sadece PESI skorunun bulunduğu model pozitif kestiriminde %47,1’lik performans gösterirken PESI skoruyla birlikte diğer faktörlerin bulunduğu model %10’luk artış gerçekleştirmiş ve pozitif kestirim değeri %57,1 olmuştur.Ayrıca spesivitede %5 oranında bir artış olduğu gözlenmiştir.İki model arasındaki ROC analizi şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7. Model 1 ve Model 2 arasındaki ROC analizi

Çok değişkenli logistik regresyon analiziyle oluşturulan PESI skoruyla birlikte diğer faktörleri de içeren model ile sadece PESI skorunu içeren model arasında AUC değerleri bakımından istatistiksel bir farklılığın bulunmaması çalışmadaki hasta sayısının az olması ve mortalite gözlenen hasta sayısının düşük olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir..

TARTIŞMA

Pulmoner emboli yaygın görülen ve tedavi edilmediğinde mortalite ile seyreden önemli bir halk sağlığı sorunudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidansı 112,3/100.000 olarak saptanırken, ABD'de her yıl 600.000 kişinin akut pulmoner emboli tanısı aldığı tahmin edilmektedir (14, 16). Yaşla birlikte pulmoner emboli görülme oranı artmaktadır ve 40 yaşından sonra her 10 yılda bir risk 2 kat artmaktadır (141).

Pulmoner embolide ortalama tanı yaşı çalışmalarda çeşitlilik göstermektedir. Pollack ve arkadaşlarının (52) yaptığı 1880 hastalık çalışmada ortalama yaş 56.5 ± 18 yıl saptanırken, Remedios ve arkadaşlarının (57) yaptığı 572 hastalık çalışmada ise ortalama yaş 69 ± 15.5 yıl olarak saptanmıştır. İtalyada 2016 yılında yapılan 452 hastalık çalışmada ortalama yaş 76 ± 12.3 saptanırken, kadın olgularda ortalama yaş (77.6 ± 12 yıl) , erkek olgulardan (73.5 ± 12.4 yıl) daha yüksek saptanmıştır ve bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (142). Bizim çalışmamızda olguların yaş ortalaması 63.18 ± 18.93 yıl saptanmıştır, kadınlarda yaş ortalaması 64.3 ± 18.9 yıl ,erkek olgularda ise 61.6 ± 17.8 yıl saptanmıştır. Kadın olgularda yaş ortalaması daha yüksek olmasına rağmen istatistiki fark saptanmamıştır.

Cinsiyet ve venöz tromboemboli ilişkisine bakıldığında net olarak bir ilişki gösterilememiştir ancak genellikle kadın olgularda daha sık pulmoner emboli izlendiği gösterilmiştir. 1996 yılında Kaliforniya'da yapılan bir epidemiyolojik çalışmada toplamda 21000 VTE olgusu izlenmiştir, olguların %30'unda pulmoner emboli saptanmıştır; yıllık VTE insidansı kadınlarda 93/100000 saptanırken, erkeklerde 85/100000 olarak saptanmıştır (143). Cecilia ve arkadaşlarının (144) İtalya'da yapılan ve 2010-2014 yıllarını kapsayan multicenter bir çalışmada kadın olgularda daha fazla pulmoner emboli tespit edilmiştir. Naess ve

arkadaşları(17) tarafından Norveçte yapılan epidemiyoloji çalışmasında kadınlarda VTE prevalansı 158/100000 olarak saptanırken, erkek olgularda 128/100000 olarak saptanmıştır. Buna karşın yapılan başka bir epidemiyolojik çalışmada kadınlarda yıllık VTE insidansı 110/100000 saptanırken, erkek olgularda 130/100000 olarak saptanmış ve erkeklerde daha yüksek risk saptanmıştır (145). Bizim olgularımızın 116'sı kadın (%56.5), 89 tanesi erkek (%43.5) olgudan oluşmakta idi ve kadın olgu çoğunluğu literatürle uyumlu idi.

Pulmoner emboli ve mevsim ilişkisine bakıldığında Kore'de yapılan ve 2001-2010 yılları arasını kapsayan çok merkezli bir çalışmada pulmoner emboli olgularının kış mevsiminde daha çok izlendiği (%26.8) gösterilmiştir (21). Gallerani ve arkadaşlarıda (146) kış aylarında venöz tromboemboli olgularının daha sık izlendiğini göstermişlerdir. Buna rağmen Stein ve arkadaşları (147) tarafından 1979-2009 yılları arasını kapsayan araştırmada pulmoner emboli sayıları sıklığında mevsimsel fark olmadığı saptanmıştır. Galle ve arkadaşlarının (148) çalışmasında mevsimsel fark olmadığını göstermişlerdir. Bizim olgularımızın mevsimsel dağılımına bakıldığında olguların 55 tanesinin (%26.8) ilkbaharda, 53 tanesinin (%25.9) yaz mevsiminde, 49 tanesinin (%23.9) sonbaharda, 48 tanesinin (%23.4) kış mevsiminde başvurduğu saptanmıştır. Görece ilkbahar ve yaz mevsiminde daha fazla hasta PE tanısı almışken mevsimsel farklılık açısından istatistiksel fark saptanmadı. Ancak kış mevsiminde diğer mevsimlere kıyasla daha fazla masif emboli izlendiği saptandı.

Pulmoner emboli hastalarında altta yatan komorbid hastalıklar hem PE gelişimi için kolaylaştırıcı zemin oluşturmakta hemde hastalık prognozunu kötü etkilemektedir. Akut miyokard infarktüsü sonrası ilk bir ay, kalp yetmezliği (özellikle ejeksiyon fraksiyonu<20) ve atriyal fibrilasyon pulmoner emboli için iyi tanımlanmış risk faktörleridir (24). Diabetes mellitus uzun vadede hiperkoagulabiliteye sebep olarak damar hasarı, akut miyokard infarktüsü, venöz tromboemboli ve ani kardiyak ölüme neden olabilir (149). ABD'de yapılan ve 10 yıllık hasta verisini içeren bir çalışmada yaklaşık 850000 hasta değerlendirilmiş (293124 diyabetik birey ile 552624 non-diyabetik birey karşılaştırılmış); diyabetik bireylerde %0,7 pulmoner emboli izlenirken, non-diyabetik bireylerde %0,5 pulmoner emboli izlendiği saptanmış ve diabetes mellitus pulmoner emboli için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır (150).

Nörolojik hastalıklarda hem primer hastalığa bağlı hiperkoagulabilite hem de hastalığa ikincil immobilizasyon gelişir. Pulmoner emboli için en riskli nörolojik hastalık akut inmedir. Minnesota'da yapılan ve 625 hastanın incelendiği bir çalışmada %5 olguda serebrovasküler hastalık tespit edilmiştir (151). Kronik pulmoner hastalıklarda sürekli olan inflamasyona ve

hipoksiye bağılı kronik kalp hastalıkları ve pulmoner emboli riski artar. 21. yüzyılın başında Kanada’da yapılan çok merkezli bir çalışmada yaklaşık 11500 kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) olan olgu ile 23000 kontrol olgusu kıyaslanmış ve KOAH’lı olgularda kalp yetmezliği %19, pulmoner emboli %0,9 saptanırken; kontrol grubunda kalp yetmezliği %3.7, pulmoner emboli %0.1 saptanmıştır. Aynı çalışmada pulmoner emboli gelişme riski KOAH’lı olgularda 172/100000 saptanırken, kontrol grubunda 31/100000 olarak saptanmıştır (152). Kronik hastalığa sahip olgularda eşlik eden komorbiditelerin tedavisi ve kronik hastalıkların morbiditeye katkısı nedeniyle hastanede yatış süreleri daha uzundur. Bizim olgularımızda 149 hastada (%72.6) kronik hastalık olduğu tespit edildi. Olguların içinde 78 hastada (%38) kardiyovasküler hastalık (geçirilmiş myokard infarktüs, aritmi, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı, hipertansiyon), 47 hastada (%22.9) diabetes mellitus, 24 hastada (%11.7) nörolojik hastalık (geçirilmiş serebrovasküler hastalık, parkinson, epilepsi), 40 olguda (%19.5) kronik pulmoner hastalık (KOAH, astım, bronşektazi), 18 olguda (%8,7) ise kronik böbrek yetmezliği tespit edilmiştir. Kronik hastalığı olan bireylerin d-dimer düzeylerinde herhangi bir istatistiki fark saptanmamıştır. Kronik hastalığı olan grupta yatış süresi 8 ± 9.2 (minimum:0-maksimum:90) gün iken kronik hastalığı olmayan grupta 8 ± 5.5 (minimum:0-maksimum:23) gün olarak tespit edilmiştir; kronik hastalığı olan grupta görece daha uzun yatış süresi izlense de istatistiki fark saptanmamıştır. Kronik hastalığı olan grupta beklendiği gibi daha yüksek PESI skoru tespit edilmiştir. Kronik hastalığı olan grupta daha fazla masif emboli izlenirken (kronik hastalığı olanlarda %24.2, kronik hastalığı olmayanlarda %10.7), kronik hastalığı olmayan grupta daha fazla nonmasif emboli (kronik hastalığı olanlarda %36.2, kronik hastalığı olmayanlarda %57.1) izlenmiştir ve bu fark istatistiki olarak anlamlı tespit edilmiştir. Kronik hastalığı olan 149 olgu ile olmayan olgular karşılaştırıldığında ek hastalığı olanlarda daha fazla mortalite izlense de istatistiki fark saptanmamıştır (kronik hastalığı olanlarda mortalite:%19.5, kronik hastalığı olmayan olgularda mortalite:%12.5). Kronik hastalık ve klinik olasılık skorlamaları arasında bir fark saptanmamıştır.

Hastanede yatan ve kronik medikal hastalığı olan olgularda venöz tromboemboli önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Pulmoner emboli olgularının büyük çoğunluğunun nedeni altta yatan alt ekstremitte kaynaklı derin ven trombozudur. Bu iki hastalığın etyolojisi benzerdir. Hastanede yatan ve kronik hastalığı olan olgularda venöz tromboemboli profilaksisi yapılmalıdır (5). Özellikle akut inme sonrası ilk bir hafta derin ven trombozu için en riskli dönemdir. İnme hastalarında DVT gelişimi hem hastaların iyileşme ve rehabilitasyon süresini uzatmakta hem de mortalitelerine katkı sağlamaktadır. Bizim

olgularımızda kronik hastalığı olan olgularda görece daha fazla DVT izlense (kronik hastalığı olanlarda %35.6, kronik hastalığı olmayanlarda %30.4) istatistiki fark saptanmamıştır. Sadece nörolojik hastalığı olan grupta diğer olgulara kıyasla DVT sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulundu.

Kanser tromboemboli için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Kanser olgularında tümörün kendi hiperkoagulabilite etkisine ek olarak yapılan transfüzyon işlemleri, immobilizasyon, santral venöz kateterler, cerrahi işlemler ve kemoterapik- immunoterapik ajanlar tromboemboli gelişmesini kolaylaştırır (28, 29). En fazla tromboemboli görülen kanserler pankreas kanseri ve akciğer kanseridir (153). Kore’de yapılan ve 505 pankreas kanserli olgunun değerlendirildiği bir çalışmada yedi yıllık takipte toplam da 56 (%11.1) olguda pulmoner emboli olgusu izlenirken, 38 olguda splenik ven trombozu izlenmiştir (154). Bu yılın başında yapılan ve akciğer kanseri ile ilgili Avrupa, Asya ve ABD’de yapılmış 41 çalışmayı içeren bir metaanalizde (27 adet retrospektif çalışma, 1 adet prospektif çalışma, 13 adet randomize kontrollü çalışma) sıklıkları %0-%23.7 arasında değişen pulmoner emboli sıklığı izlenmiştir ve toplam 31294 hastanın %3.7’sinde (1172 vaka) pulmoner emboli tespit edilmiştir(155). Solid malignitelerde olduğu gibi hematolojik malignitelerde de pulmoner emboli riski artar (156). Bazı hastalarda pulmoner emboli kliniği yokken rutin kanser takibi sırasında yapılan görüntülemelerde pulmoner emboli tanısı konulabilir ve bu hastalar beklenmedik PE olarak isimlendirilir (157). İspanya, Çek cumhuriyeti ve Yunanistanı kapsayan yedi merkezde yapılan bir çalışmada 10 yıllık süre içinde 1944 semptomatik pulmoner emboli hastası izlenirken, 78 hastada rutin görüntülemelerde beklenmedik pulmoner emboli tanısı konulmuştur (158). Kanserli olgularda gelişen pulmoner emboli vakalarında non-malign olgulara kıyasla mortalite daha fazladır. Fransa’da tek merkezde ve yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada pulmoner emboli tanısı olan 41 solid maligniteli, 27 hematolojik maligniteli ve 51 non-malign hasta karşılaştırılmış ve mortalite sırasıyla %32, %26 ve %14 saptanmıştır; kanserli olgularda mortalitenin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (159). Bizim çalışmamızda 40 olguda solid, 4 olguda hematolojik olmak üzere 44 olguda (%21,5) hastada malignite öyküsü mevcuttu. Maligniteye sahip olgularda 30 günlük mortalite %22,7 saptanırken, nonmalign grupta %16,1 olarak saptandı; görece maligniteye sahip olgularda daha fazla mortalite izlense istatistiki fark saptanmadı. Solid ve hematolojik malignitelerin birbirleriyle karşılaştırılması hematolojik malignite sayısının az olması sebebiyle yapılamamıştır.

Kadınlarda oral kontraseptif kullanımı, post-menopozal dönemde hormon replasman tedavisi, günümüzde prostat ve meme kanseri tedavisinde kullanılan hormon replasman tedavileri kullanımı pulmoner emboli riskini artırır (33, 34). Hastalarda diğer pulmoner emboli risk faktörlerine bakıldığında 30 olguda (%14,6) son bir ay içinde immobilizasyon öyküsü, 17 (%8.3) olguda steroid ve hormonoterapi kullanımı olduğu saptandı. Immobilizasyon olan grupta 30 günlük mortalite %30 saptanırken, immobilizasyon olmayan grupta %15.4 saptandı bu fark istatistiki olarak anlamlılığa yakın saptandı. Hormonoterapi alan grupta mortalite %5.9 saptanırken, hormonoterapi almayan grupta mortalite %18.6 saptandı; hormonoterapi alan grupta mortalite görece daha az olsa da istatistiki fark saptanmadı. Ayrıca 35 hastada (%17.1) son 30 gün içinde majör travma/operasyon öyküsü mevcuttu. Majör travma/operasyon geçiren grupta mortalite artışı izlenmezken, nörolojik operasyon geçiren tüm olgularda masif pulmoner emboli gelişmesi dikkat çekici idi.

Pulmoner emboliye bağlı klinik bulgular asemptomatik olgulardan, kardiyojenik şok ve ani ölüme kadar çeşitlilik gösteren genişlikte olabilir. En sık görülen semptomlar dispne, göğüs ağrısı, senkop ve hemoptizidir (49). Yapılan çalışmalarda semptom oranları birbirinden farklıdır. Semptomlar hastalık şiddetine, emboli yerine ve eşlik eden komorbiditelere göre değişkenlik gösterir. İkibine yakın hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada olguların %77.1'inde dispne (%50.1 istirahat dispnesi, %27 efor dispnesi), %39.4'ünde plorotik göğüs ağrısı, %24 derin ven trombozu, %22.9 öksürük, %15'inde substernal göğüs ağrısı, %8 hemoptizi, %12 baş dönmesi, %6 senkop saptanmıştır (52). Goldhaber ve arkadaşları(160) tarafından Boston'da 2450 akut pulmoner emboli hastası üzerinde yapılan bir çalışmada ise hastaların %82'sinde dispne, %49 göğüs ağrısı, %20 öksürük, %14 senkop ve %7'sinde hemoptizi izlenmiştir. İspanyada 572 hastalık bir çalışmada ise hastaların %77.8'inde dispne, %40.2 göğüs ağrısı, %21.3 senkop, %4.9 hemoptizi saptanmıştır(57). Olgularımızın hastaneye başvuru şikayetlerine bakıldığında en sık semptom %56.1 ile nefes darlığı iken, göğüs ağrısı %20, halsizlik %13.2, hemoptizi %5.9, senkop ise %4.9 sıklığında saptanmıştır. Cinsiyet ve başvuru şikayeti arasında fark izlenmedi. 65 yaş üstü bireylerde halsizlik ve senkop daha fazla izlenirken, genç olgularda daha fazla göğüs ağrısı ve hemoptizi geliştiği izlendi. Ayrıca hastaların 70 tanesinde (%34.1) derin ven trombozu tespit edildi. DVT tespit edilen hastalardan mortalite %21,4 iken, diğer hastalarda %15,6 olarak tespit edildi, görece DVT olan hastalarda mortalite daha yüksek görülmesine rağmen istatistiki fark saptanmadı.

Pulmoner emboliye bağlı elektrokardiyografi bulguları özgün olmasa da acil servise emboli semptomları ile gelen her hastaya mutlaka çekilmelidir. Elektrokardiyografide

tamamen normal sinüs ritmi izlenebileceği gibi; sinüs taşikardisi, supraventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon, sağ kalp yetmezliği bulguları, sağ ventrikül hipertrofisi, sağ dal bloğu, v1-v4 T dalga değişiklikleri, aritmiler ve S1Q3T3 paterni izlenebilir (161, 162). EKG bulguları ile akut myokard infarktüsü ile karışabilir (163). Pulmoner embolide EKG bulguları emboli şiddetine görede değişiklik gösterir. Casazza ve arkadaşlarının 1194 PE hastası üzerinde yaptıkları çalışmada ESC 2014 risk sınıflamasına göre hastalar ayrıldığında yüksek riskli hastalarda RBBB %22.4, S1Q3T3 paterni %22.4, T dalga değişiklikleri %28.4 izlenirken, düşük riskli hasta grubunda RBBB %10.8, S1Q3T3 paterni 12.2, T dalga değişiklikleri %10.8 izlenmiştir (10). Yakın zamanda yapılan bir metaanalizde EKG’de atriyal fibrilasyon, sinüs taşikardisi, S1Q3T3 paterni, komplet sağ dal bloğu, aVR’de ST elevasyonu, V1-V4 derivasyonları arası T negatifliği olması şok ve mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (81). Hastalarımıza ait elektrokardiyografileri incelemelerinde 109 olguda (%53.2) normal sinüs ritmi, 57 olguda (%27.8) sinüs taşikardisi, 19 olguda (%9.3) atriyal fibrilasyon, 12 olguda (%5.9) sinüs taşikardisi olmadan S1O3T3 paterni, 8 olguda (%3.9) ise sinüs taşikardisi+S1Q3T3 paterni izlenmiştir. Mortalite ilişkisine bakıldığında sırasıyla EKG’de NSR olan hastalarda %9,2, sinüs taşikardisinde %28,1, atriyal fibrilasyonu olan olgularda %31,6, S1Q3T3 paterninde %20 mortalite izlendiği saptandı. Yapılan çoklu grup analizinde sinüs taşikardisi, AF ve S1Q3T3 paterni olan hastalarda ölüm oranlarının daha yüksek seyrettiği tespit edildi.

Elektrokardiyografi bulguları yanında ekokardiyografide PE tanı ve tedavi planlaması için oldukça kıymetlidir. Ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikül yetmezliği, sağ kalpte serbest dolaşan trombus, intraventriküler septumda düzleşme, triküspit kapakta rejurjitasyon, pulmoner hipertansiyon ve McConnel belirtisi izlenebilir. Yıllar içinde pulmoner emboli tanısında ekokardiyografi kullanımı gittikçe yaygınlaşmıştır (164). Nonstabil hastalarda yatak başı yapılacak ekokardiyografi ile ileri tetkike gerek kalmadan hızlı tanı ve tedavi imkanı sağlarken. kliniği stabil hastalarda rutin kullanımı önerilmez (13). Ekokardiyografide de sag/sol ventrikül oranı >0.9 olması ve pulmoner arter basınç yüksekliği mortaliteyi belirgin olarak artırır (165). Çek Cumhuriyetinde bu yıl 204 hasta üzerinden yapılan bir çalışmada yüksek riskli PE hastalarında PAB ortalaması 65.5 mmHG, sağ ventrikül dilatasyonu % 78.7 saptanırken, düşük riskli hasta grubunda PAB ortalaması 45 mmHG, sağ ventrikül dilatasyonu %9.3 olarak saptanmıştır (166). Polonya’da yapılan ve 511 pulmoner emboli hastasının incelendiği bir çalışmada %27.4 sag ventrikülde dilatasyon, %46 triküspit kapakta rejurjitasyon, %19.8 McConnel bulgusu ve %1.8 sag ventrikülde serbest

trombüz izlenmiştir(167). Bizim olgularımızda ekokardiyografide 98 hastada (%47,8) sag ventikül dilatasyonu, 152 (%74.2) olguda isen PAB yüksekliği saptanmıştır. Hipotansif hastalarda ortalama PAB değeri $50 \pm 20,2$ mmHG (min:24-max:95) iken, hipotansif olmayan grupta ortalama PAB değeri 40 ± 17 mmHG (min:20-max:120) olarak saptandı; hipotansiyon ile PAB arasında negatif yönlü kuvvetli ilişki olduğu tespit edildi ($p:0,002$, $Z:-3,133$). PAB değeri yüksek hastalarda daha fazla taşipne izlendiği tespit edildi. Malignitesi olan olgularda daha yüksek PAB değeri saptansa da istatistiki fark saptanmadı. PAB değeri yüksek olgulara daha fazla trombolitik tedavi verildiği tespit edildi.

Laktat doku hipoperfüzyonu, hipoksi ve anerobik solunum sonucu oluşan ve vücutta ki stres durumunu gösteren bir biyomarkerdir. Septik ve hipoksik sokta arttığı ve tedavi takibinde laktat düzeyinin kullanıldığı yaklaşık yarım asırdır bilinmektedir(168). Laktat düzeyi emboli şiddeti ile ve hastalık aktivitesi ile doğru olarak artar. Vanni ve ark. yaptığı bir çalışmada da laktat mortalite arasındaki ilişkide cut-off değer 2mmol/L olduğu görülmüş ve 2 mmol/L üzerindeki laktat seviyelerinde mortalite oranının ciddi olarak artışa geçtiği tespit edilmişti (79). Bosna-Hersek'te yapılan ve 103 pulmoner hastasını içeren çalışmada mortalite izlenen olgularda ortalama laktat düzeyi 3.6 mmol/L saptanırken, mortalite izlenmeyen olgularda ortalama laktat düzeyi 2.5 mmol/L saptanmıştır ve laktat düzeyi mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir (169). Vanni ve arkadaşlarının (9) 2015 yılında yaptıkları çalışmada hastaların %27.2'sinde laktat yüksekliği saptanmış ve laktat düzeyi mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da yüksek laktat düzeyi mortalite ile ilişkili bulunmuştur (170). Öte yandan laktat düzeyi emboli zamanı ile korelasyon gösterir. Giovanni ve arkadaşlarının (171) yaptıkları çalışmada pulmoner emboli hastalarında başvuru anından itibaren 0-6-12-24-48 saatlerinde bakılan laktat, troponin ve pro-BNP düzeyleri incelendiğinde laktat düzeyinin başlangıçta en yüksek düzeyde olduğu ve tedavi başlangıcı sonrası ilerleyen saatlerde azaldığı, troponin düzeyinin 6. saatte pik yapıp, 12 saatten sonra azaldığı; pro-BNP düzeyinin ise 12 saatte pik yaparak 24 saatten sonra azaldığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada toplam mortalite %8.5 olarak izlenirken, laktat yüksek grupta mortalite %21.1, troponin yüksekliği olan grupta %15.4, pro-BNP yüksekliği olan grupta ise %13.5 olarak izlenmiştir (171). Sağ kalp yetmezliği olan olgularda hipoksi derinleşeceği için laktat düzeyi normalden yüksek beklenir. Bizim olgularımızda sağ ventrikül dilatasyon bulgusu olan hastalarda ortanca laktat değeri 18 mg/dl iken, diğer grupta ortanca değer 12 mg/dl olarak saptandı ve kuvvetli istatistiki fark saptandı (fakültemizde laktat düzeyi ölçümü mg/dl olarak ölçülmektedir ve laktat düzeyi hesaplamasında 9 mg/dl; 1

mmol/L'ye denk gelmektedir). Emboli şiddeti ile laktat arasındaki ilişkiye bakıldığında ortalama laktat değeri nonmasif PE hastalarında 13.8 mg/dl, submasif PE'de 21.6 mg/dl, masif PE grubunda 29.07 mg/dl saptandı ve emboli şiddeti ile laktat düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. Mortalite izlenen hastalarda ortalama laktat değeri 34.6 mg/dl saptanırken, mortalite izlenmeyen grupta 16.7 mg/dl bulundu ve kuvvetli istatistiki fark saptandı. Laktat düzeyi ve ejeksiyon fraksiyonu arasında negatif yönlü ilişki saptanırken; laktat ile d-dimer seviyeleri arasında zayıf bir pozitif yönlü ilişki; laktat ve troponin düzeyi arasında kuvvetli bir pozitif yönlü ilişki saptandı. Logistic regresyon analizinde laktat için sınır değer 18 mg/dl olarak saptanmıştır.

Troponin ve pro-BNP düzeyi artan duvar gerilimi ve oksijen ihtiyacı nedeniyle oluşan kardiyak hipoksemi durumunda myokard dokusundan salınan kardiyak biyobelirteçlerdir. İki biyobelirteç de pulmoner emboliye özgül değildir, bir çok hastalıkta yükselebilir. 2014 ESC kılavuzunda kardiyak biyomarker pozitifliği evrelemede kullanılmaktadır (13). Bu yılın başında yapılan ve 946 PE hastasını kapsayan bir çalışmada troponin yüksekliği %37 saptanmış ve troponin yüksekliği artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (172). 2015 yılında yapılan ve 26 çalışmayı (23 prospektif çalışma, 3 retrospektif çalışma) toplayan bir metaanalizde toplam 7303 hastanın %35.5'inde troponin pozitifliği saptanırken; troponin değeri yüksek 2596 olguda mortalite %10.5 iken, troponin düzeyi normal olgularda mortalite %3.1 olarak saptanmıştır(173). Güncel çalışmalarda yüksek sensitif troponin-I düzeylerinde daha fazla pozitiflik saptandığı görülmektedir. Chicago'da 298 PE hastasında %55 yüksek sensitif troponin-I pozitifliği saptanmıştır; çalışmada toplam 6 ölüm izlenirken ölümlerin hepsi yüksek sensitif troponin-I grubunda olmuştur. Aynı çalışmada troponin pozitif grupta %42 sağ ventrikül dilatasyonu, %59 PAB yüksekliği izlenirken; diğer grupta %8 sağ ventrikül dilatasyonu ve %25 PAB yüksekliği tespit edilmiştir (174). Bizim olgularımızın 68 tanesinde (%33.2) troponin düzeyi yüksekliği saptandı. Troponin pozitifliği olan hastaların %73,5'ünde sağ ventrikül dilatasyonu izlenirken, troponin negatif olgularda %35 SVD izlendi; troponin pozitifliği ile SVD arasında pozitif yönlü bir ilişki saptandı. Troponin pozitifliği olan hastalarda mortalite %26.5 saptanırken, normal grupta mortalite %13.1 saptandı ve istatistiki fark saptandı.

Platelet Distribution Width (PDW) platelet dağılım genişliği olarak bilinir ve kanda çeşitli boyutlarda trombosit bulunmasını açıklar. Kanda PDW yüksekliği hiperkoagulabiliteye neden olur. Wang ve arkadaşları (175) tarafından 177 hasta üzerinde yapılan çalışmada PE hastalarında kontrol grubuna göre belirgin PDW değeri saptanmıştır.

Ülkemizde yapılan benzer bir çalışmada PE hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek PDW saptanırken; PE olguları içinde masif PE hastalarında submasif PE hastalarına kıyasla daha yüksek PDW değerleri saptanmış ve bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (176). Bizim hastalarımızda kontrol grubu olmadığı için kıyaslama yapılamamıştır; masif/nonmasif emboli şiddeti arasında veya mortalite gelişen/gelişmeyen olgular arasında PDW farkı saptanmamıştır.

Platelet/lenfosit oranı (PLO) yeni kullanılmaya başlanılan bir prognostik orandır. Hem rutin hemogram ölçümü ile kolayca hesaplanabilmesi; hemde inflamatuvar olaylarda ve tromboembolik olaylarda öngörü sağlaması nedeniyle ilerde daha sık kullanılabileceği tahmin edilmektedir. PLO akut koroner sendromda, kanser vakalarında, romatolojik hastalıklarda yüksek saptanmıştır (177). Ankara’da 646 PE hastası ile yapılan bir çalışmada düşük riskli PE hastalarında ortalaması 125 saptanırken, yüksek riskli hastalarda PLO ortalaması 187 olarak saptanmıştır ve bu fark istatistiki olarak ileri derecede anlamlı tespit edilmiştir (178). Mortalite ve PLO ilişkisine bakıldığında Çin’de 2016 yılında 248 hasta ile yapılan bir çalışmada mortalite gelişen 20 olguda ortalama PLO 371.9 saptanırken, mortalite gelişmeyen olgularda ortalama PLO 172.2 olarak tespit edilmiştir ve istatistiki fark saptanmıştır (179). Ülkemizde yapılan çalışmalarda 203 pulmoner emboli olgusunda yapılan bir çalışmada mortalite gelişen olgularda ortalama PLO 215 saptanırken, mortalite gelişmeyen olgularda ortalama PLO 129 olarak tespit edilmiştir (180). Bizim olgularımıza ait PLO ortalaması $196,9 \pm 153,7$ saptanmıştır. Erkeklerde PLO ortalaması daha yüksekken cinsiyet ve PLO ortalaması arasında istatistiki fark saptanmadı. Mortalite izlenen olgularda PLO ortalaması 219 izlenirken, mortalite gelişmeyen olgularda PLO ortalaması 192 olarak saptandı; görece mortalite gelişen grupta PLO ortalaması yüksek olsa da istatistiki fark tespit edilmedi.

Albumin karaciğerde üretilen ve vücutta en fazla bulunan proteindir. Salınımı inflamatuvar mediatörle inhibe edildiği için negatif akut faz reaktanı olarak bilinir (181). Hipoalbuminemi ve pulmoner emboli arasında yeterince çalışma bulunmasada nefrotik sendrom hastalarında hipoalbuminemi geliştikten sonra trombosit agregasyonunda ve koagülasyon kaskadında artış yaratarak arteriyel/venöz tromboza meyil olması uzun zamandır bilinmektedir (182). Son zamanlarda İskemiye modifiye albüminin PE tanısallık parametre olarak kullanılabileceğini destekleyen çalışmalar mevcuttur (183). Çalışmamızda total protein ve albümin düzeyi ile klinik olasılık skorlamaları ve PESI skoru arasında negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır. Mortalite görülen olgularda total protein ortanca değeri 5,65 gr/dl, albümin ortanca değeri 2,8gr/dl iken mortalite izlenmeyen olgularda total protein ortanca değeri

6,7gr/dl, albümin değerinin 3,6gr/dl olduğu tespit edildi. Albümin ve total protein seviyeleri azaldıkça mortalite oranlarının arttığı gözlenip her iki parametrenin mortaliteye etkileri açısından ROC analizi yaptığımızda cut-off değerleri total protein için 6.5 gr/dl, albümin için 3,2 gr/dl olarak saptanmıştır. Çalışmamızda yapılan logistic regresyon analizinde de total protein düşüklüğünün mortaliteye etkisinden de görüldüğü üzere albümin ve total protein seviyelerinin daha geniş kapsamlı çalışmalar ile araştırılıp mortalite öngörücü parametre olarak kullanılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Literatür taramalarımızda mortalite öngörüsü için PESI'ye alternatif bazı skorumaların ve modeller mevcuttur. Adriana I. Papaioannou ve arkadaşlarının yaptığı ve bir çalışmada yaş, Charlson komorbidite indeksi, alveola arteryal (A-a) oksijen gradiyenti, diyabetes mellitus ve konjestif kalp yetmezliğinin olduğu 5 parametrelili modelin AUC değeri ve pozitif kestirim değeri açısından PESI ve basitleştirilmiş PESI ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmasada (PESI için p:0.908, sPESI için:0.857) mortaliteyi öngöründe belirgin olarak daha başarılı bulunmuştur (184). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise malignite varlığı, DVT olması, kan gazında asidoz olması ve alveola arteryal (A-a) gradyent artışı olan hastalarla oluşturulan modelde PESI'ye göre mortaliteyi tahminde daha güçlü olduğu görülmüştür (185). Ancak iki skorumaları sistemide az sayıda hasta ile yapıldığı için ve kontrol çalışmaları gerektiği için PESI'e alternatif olarak kullanılamaz. Biz çalışmamızda PESI ile beraber üre, sağ ventrikül dilatasyon bulguları, total protein, tanı öncesinde aktif antikoagülan kullanım hikayesi olması ve protrombin aktivasyonu düzeyi faktörlerinin mortalite üzerine etkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Pulmonary embolism severity index skoru ile birlikte diğer faktörlerin de bulunduğu model (Model 1) ile yalnızca PESI skorunun bulunduğu ikinci bir modelin (Model 2) mortalite kestirimindeki performansları ROC analiziyle karşılaştırılmasında PESI skoru ile birlikte diğer faktörlerin bulunduğu modelin, sadece PESI skorunun bulunduğu modele göre performansları açısından daha üstün olduğu (Model 1 duyarlılık: %94.4- seçicilik:%85.2- AUC%95.5/ Model 2 duyarlılık: %91.7- seçicilik:%78.1- AUC %90.6) saptanmıştır. Model 1 daha sensitif gibi görülsede iki model arasında istatistiki fark saptanmaması çalışmadaki hasta sayısının az olması ve mortalite gözlenen hasta sayısının düşük olmasından kaynaklabildiği düşünülmektedir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda 01.01.2015-31.12.2017 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi acil servisine başvuran pulmoner tromboemboli saptanan ve çalışma kriterlerimize uyan 205 hastanın demografik verilerini, laboratuvar değerlerini, görüntüleme bulgularını ve klinik seyirlerini inceledik. Sonuç olarak;

1. Kadın hasta sayısının daha fazla olduğu gözlemlendi ve tüm olguların yaş ortalaması 63.18 ± 18.93 idi.
2. Başvuru zamanının mevsimsel açıdan incelediğimizde sayısal olarak anlamlı farklılık görülmedi. Mevsimsel dağılım ile emboli şiddeti ve mortalite arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.
3. Olgularımızın 56'sında hiçbir kronik hastalık yokken 149 hastada kronik hastalık hikayesi mevcuttur. En çok kardiyovasküler hastalıklar görülürken bunu sırasıyla diyabetes mellitus, kronik pulmoner hastalık, nörolojik hastalık ve kronik böbrek yetmezliği takip etmektedir. Tek kronik hastalığa göre d-dimer seviyeleri arasında ilişki bakıldığında anlamlı bir fark bulunmazken bu hastalıkların DVT ile ilişkisine bakıldığında sadece nörolojik hastalığı olan grupta anlamlı istatistiksel fark saptandı.
4. Kronik hastalığı olan grup ile olmayanlar emboli şiddeti açısından karşılaştırıldığında kronik hastalık grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha çok masif emboli saptandı fakat mortalite açısından istatistiksel fark görülmedi. Hastanede yatış süresi açısından da iki grup arası anlamlı fark saptanmadı.
5. Pulmoner emboli risk faktörlerinden olan son 4 haftada majör travma ve operasyon hikayeleri incelendiğinde toplam 35 hasta mevcut olup en çok ortopedik operasyon hikayesi mevcuttu. Mortalite açısından gruplar arasında ve genel olarak anlamlı bir fark

- saptanmazken emboli şiddeti açısından ise ortopedik operasyon ve nöroşirujik operasyon hikayeleri olan hastaların daha masif PE olarak seyrettiği görüldü.
6. Tanı almadan önce aktif antikoagülan ve antiagregan kullanan toplam 82 hastadan 21'i diğer 123 hastadan 15'inde ölüm gözlenmiş olup belirgin istatistiksel fark vardır.Hastanede yatış süreleri açısından fark görülmedi.
 7. Hastaların acil servise başvuru şikayetleri içinde en fazla nefes darlığı olup bunu sırasıyla göğüs ağrısı, halsizlik, hemoptizi ve senkop izlemektedir. Erkek ve kadın cinsiyet arasında başvuru şikayeti bakımından belirgin farklılık gözlenmedi .Göğüs ağrısı ve hemoptizi şikayeti 65 yaş altı hastalarda daha çok izlenirken; senkop ve halsizlik 65 yaş ve üstü hastalarda daha fazla olduğu görüldü ve bu da istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
 8. Hastaların vital bulguları değerlendirildiğinde 95 olguda (%46.3) taşikardi, 37 tanesinde (%18) hipotansiyon, 121'inde (%59) taşipne, 179 olguda (%87.3) $SpO_2 < \%95$ saptandı .Hipotansiyonu olan hastalar diğer hastalarla PAB değerleri,emboli şiddeti ve mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı iken SVD açısından fark görülmedi.Dakika solunum sayısı ile mortalite arasında pozitif yönlü korelasyon ve anlamlı ilişki tespit edildi.
 9. PDW değeri ile emboli şiddeti ve mortalite arasında ilişki tespit edilmedi. PLO ile de mortalite arasında ilişki saptanmazken emboli şiddeti ile istatistiksel farklılık olduğu görüldü.
 10. Hastaların PESI skoru ile total protein ve albümin arasında anlamlı bir ilişki mevcut olduğu görüldü.Mortalite ve her iki parametre arasında da kuvvetli istatistiksel ilişki saptanması ile yapılan ROC analizinde total protein için cut-off değer 6,5gr/dl, albümin için ise 3,2mg/dl alınmasının mortaliteyi tahminde daha güçlü oldukları görüldü.
 11. D-dimer fibrinojen oranı arttıkça emboli şiddetinin arttığı görülmekte olup hem emboli şiddeti hem de mortalite ile güçlü bir ilişkisi olduğu tespit edildi.
 12. Laktatın mortalite öngörüsü açısından yaptığımız ROC analizinde 18mg/dl(2mmol/L) sınır değerinin mortal seyir açısından daha anlamlı seyrettiği görüldü.
 13. Wells' ve revize Geneva skorlamaları PE tahmini için kullanılsa da çalışmamızda emboli şiddeti ve mortalite ile aralarında pozitif yönlü kuvvetli bir ilişki olduğu gözlemlendi.

14. Mortalite karşılaştırması yaptığımızda sinüs taşikardisi ve AF'u olan grubun NSR'i olan gruba göre daha mortal seyrettiği ve istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü.
15. Sadece antikoagülan tedavi verilen grubun PAB median değerinin trombolitik yapılan ve vena cava filtresi takılan gruba göre belirgin olarak daha düşük olduğu görüldü. Trombolitik tedavi ve vena cava filtresinin kadın cinsiyette daha yüksek oranda uygulandığı görüldü.
16. PESI skoru gibi mortaliteyi öngöründe kullanabileceğimiz daha güçlü bir model oluşturmak için yaptığımız logistik regresyon analizinde PESI ile birlikte total protein değeri, üre değeri, SVD bulgusu, protrombin aktivasyonu ve tanı öncesi aktif antikoagülan kullanımı hikayesinden oluşan model ile çalışmamızdaki hastaların mortalite öngörüsünde en uygun model elde edildi. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmaması hasta sayısının ve mortal seyreden sayının az olmasının neden olabileceği düşünüldü.

ÖZET

Pulmoner emboli (PE) pulmoner arter veya dallarının trombüs ile tıkanması sonucu gelişen, yüksek oranda morbidite ve mortalite ile ilerleyen önemli bir kardiyovasküler hastalıktır. Spesifik bir bulgusu ve laboratuvar tanı testi yoktur. Kesin tanı için en sık bilgisayarlı tomografi toraks anjiyografi kullanılmaktadır.

Çalışmamızda 01.01.2015-31.12.2017 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Serviste tanı alan ve çalışma kriterlerimize uyan 205 hastanın demografik verileri, klinik bulguları, laboratuvar testleri, acil serviste tedavi stratejileri ve mortalite durumlarını geriye dönük olarak inceledik. Bu çalışmada geniş çaplı bir analizin yanında hastalarda emboli şiddeti ve özellikle mortaliteyi etkileyen faktörler araştırıldı, mortalite tahminini daha güçlü şekilde gösterecek yöntemler elde edilmesi amaçlandı.

Hastalarımızın %56,5'i kadın olup yaş ortalaması 63.18 ± 18.93 idi. Hastaların 117 tanesi 65 yaş ve üzeri olup 88 hastanın 65 yaş altı olduğu görüldü. Yüzkırk dokuz hastada en az bir tane kronik hastalık olup en sık olarak kardiyovasküler hastalıklar olduğu görüldü. Tanı öncesi antikoagülan veya antiagregan kullanan 82 hasta mevcut olup yaptığımız istatistiksel analizde bu durumun mortaliteyle ciddi olarak ilişkili olduğu görüldü ve literatür araştırmalarında bu ilişkinin daha kapsamlı çalışmalarla araştırmanın faydalı olacağı kanısına varıldı. Tanı aşamasında kullandığımız Wells' ve revize Geneva skorlamaları ile yaptığımız analizlerde hastanın aldığı puan arttıkça emboli şiddeti ve mortalitenin arttığı görüldü ve bu skorlamalarında mortalite tahmininde kullanılabileceği görülerek daha çok hasta sayısı ile araştırmanın faydalı olduğu tespit edildi. Beklendiği üzere laboratuvar parametrelerinden

troponin ve laktat artışının mortalite ve emboli şiddeti ile pozitif yönlü anlamlı ilişkisi tespit edilmesinin yanında hastaların total protein ve albümin seviyelerinin düşüklüğünün de mortaliteyi doğrudan arttırdığı tespit edildi. Yaptığımız ROC analizi ile total protein için 6.5gr/dl, albümin için 3.2gr/dl sınır değeri elde edildi ve bu değerlerin altında mortalitenin belirgin olarak arttığı görüldü.

Tüm çalışma sonunda yaptığımız istatistiksel analizlerde; vital bulgulardan hipotansiyon ve dakika solunum sayısındaki artış, tanı öncesi diğer hastalıklar için antikoagülan veya anti agregan kullanımın olması, laboratuvar testlerinden kan gazında asidoz, laktat ve troponin artışı, total protein ve albümin değerlerinde azalma, d-dimer fibrinojen oranı, protrombin aktivasyonu, INR'de artış, Wells' ve Geneva skorlarındaki alınan puan yükseliği, EKG değişiklikleri ve ekokardiyografi bulgularından EF'de azalma, PAB'nda artış ve sağ ventrikül dilatasyonu varlığı mortalite ile anlamlı derecede ilişkilidir. Bu veriler sonunda mortalite öngörüsü için daha güçlü bir tahmin aracı geliştirmek amacıyla yaptığımız logistik regresyon analizinde PESI ile birlikte total protein, üre, protrombin aktivasyonu değeri, tanı öncesi antikoagülan kullanımın olması ve ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyon varlığının olması ile oluşturduğumuz modelin çalışmamızdaki hastalarda mortaliteyi tahminde sadece PESi skorlamasına göre anlamlı derecede başarılı olduğu görüldü.

Sonuç olarak uygun tedavi geciktikçe çok daha ölümcül seyreden bir hastalık olan pumoner embolinin mortalite açısından erken tahminin yapılarak gerekli tedavinin yapılması oldukça önemlidir. Mortalite tahmini için kullanılan skorlamaların geniş hasta popülasyonu ile geliştirilmeleri gereklidir.

Anahtar kelimeler: Pulmoner Emboli, Mortalite, Acil Servis

EVALUATION OF PATIENTS WHO WERE DIAGNOSED WITH PULMONARY EMBOLISM IN TRAKYA UNIVERSITY HEALTH RESEARCH AND APPLICATION CENTER

SUMMARY

Pulmonary embolism (PE) occurs when the pulmonary artery or its branches are blocked by thrombi, and it is an important cardiovascular disease with high morbidity and mortality. There are no specific symptoms or laboratory findings. For a definitive diagnosis, computerized tomography thorax angiography is the most commonly used.

In our study, we retrospectively analyzed the demographic data, clinical findings, laboratory findings, emergency service treatment regimens and mortality status of 205 patients which were diagnosed in Trakya University Faculty of Medicine Emergency Service between 01.01.2015 and 31.12.2017. In addition to a wide analysis, the severity of embolism and mortality-related factors were investigated. We aimed to acquire methods which can predict mortality more accurately.

Among our patients, 56,5% were women and the mean age was 63.18 ± 18.93 . While 117 patients were 65 years old or above, 88 patients were younger than 65. At least one chronic disease was present in 149 patients, with the most common diseases being cardiovascular diseases. Eighty-two patients were already using either anticoagulants or antiaggregants before diagnosis, and after a statistical analysis we found out this to be critically related to mortality and decided that it would be beneficial to do more comprehensive studies on this relation. Wells' and revised Geneva scores revealed that with

higher scores mortality and severity of embolism also increase. These scoring systems were found to be useful in mortality prediction and further studies with a bigger number of patients will be beneficial. As expected, an increase in troponin and lactate has a significant positive relation with mortality and severity of embolism; while low total protein and albumin levels also increase mortality. Our ROC analysis resulted in a cut-off value of 6.5 gr/dl for total protein and 3.2 gr/dl for albumin; lower values revealed significant increased mortality.

In our statistical analysis; among the vital signs hypotension and an increase in respiration per minute, among pre-diagnostic diseases anticoagulant or antiaggregant usage, among laboratory findings acidosis in blood gas sample, increased lactate and troponin, decreased total protein and albumin, di-dimer/fibrinogen ratio, prothrombin activation, increased INR, high Wells' and Geneve scores, ECG changes, among echocardiography findings decreased EF, increased PAB and right ventricle dilatation were significantly related to mortality. With all this data, the logistic regression analysis we have performed to develop a more accurate method to predict mortality has shown that the model we have developed using Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) along with total protein, urea, prothrombin activation, pre-diagnostic anticoagulant usage and right ventricle dilatation in echocardiography is significantly more accurate in predicting mortality than PESI alone in our study group.

In conclusion, pulmonary embolism becomes progressively deadlier if the treatment is belated. This crucial to predict the mortality of pulmonary embolism early and plan an adequate treatment. The scoring systems in use for mortality prediction must be improved with trials done with a larger population.

Key words: Pulmonary Embolism, Mortality, Emergency Department

KAYNAKLAR

1. Stein PD, Hull RD, Saltzman HA, Pineo G. Strategy for diagnosis of patients with suspected acute pulmonary embolism. *Chest*. 1993;103(5):1553-9.
2. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. 2002;121(3):877-905.
3. Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, Melillo E, Palla A. Epidemiology. *Chest*. 1995;107(1):3S-9S.
4. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2017;20(3):135-40.
5. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, Ekim N, Erkan L, Fındık S. Türk Toraks Derneği pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Dergisi*. 2009;10(11):1-49.
6. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(3):864-71.
7. Nakamura M, Fujioka H, Yamada N, Nakano T, Sakuma M, Okada O, et al. Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Clinical cardiology*. 2001;24(2):132-8.
8. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007;116(4):427-33.

9. Vanni S, Jiménez D, Nazerian P, Morello F, Parisi M, Daghini E, et al. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax*. 2015;thoraxjnl-2014-206300.
10. Casazza F, Pacchetti I, Rulli E, Roncon L, Zonzin P, Zuin M, et al. Prognostic significance of electrocardiogram at presentation in patients with pulmonary embolism of different severity. *Thrombosis research*. 2018;163:123-7.
11. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101(24):2817-22.
12. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(22):2317-27.
13. Members ATF, Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *European heart journal*. 2014;35(43):3033-73.
14. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Archives of internal medicine*. 2011;171(9):831-7.
15. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). *The American journal of medicine*. 2014;127(9):829-39. e5.
16. Anderson Jr FA, Zayaruzny M, Heit JA, Fidan D, Cohen AT. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. *American journal of hematology*. 2007;82(9):777-82.
17. Næss IA, Christiansen S, Romundstad P, Cannegieter S, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2007;5(4):692-9.
18. Oger E, group E-Gs. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;84(05):657-60.
19. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thromb haemost*. 2007;98(4):756-64.
20. Rastan AJ, Gummert JF, Lachmann N, Walther T, Schmitt DV, Falk V, et al. Significant value of autopsy for quality management in cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005;129(6):1292-300.

21. Jang MJ, Kim H-J, Bang S-M, Lee J-O, Yhim H-Y, Kim Y-K, et al. Seasonal variation in the occurrence of venous thromboembolism: a report from the Korean Venous Thromboembolism Working Party. *Thrombosis research*. 2012;130(4):e199-e202.
22. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Regional differences in rates of diagnosis and mortality of pulmonary thromboembolism. *The American journal of cardiology*. 2004;93(9):1194-7.
23. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Archives of internal medicine*. 2004;164(20):2260-5.
24. Anderson Jr FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23_suppl_1):I-9-I-16.
25. Stein PD, Patel KC, Kalra NK, El Baage TY, Savarapu P, Silbergleit A, et al. Deep venous thrombosis in a general hospital. *Chest*. 2002;122(3):960-2.
26. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2008;133(6):381S-453S.
27. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *The American journal of medicine*. 2006;119(1):60-8.
28. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;blood-2013-04-460121.
29. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *Jama*. 2005;293(6):715-22.
30. Howell M, Geraci J, Knowlton A. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. *Journal of clinical epidemiology*. 2001;54(8):810-6.
31. Pomp E, Lenselink A, Rosendaal F, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6(4):632-7.
32. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Olson RE, Alshab AK, Meyers FA, et al. Venous thromboembolism in pregnancy: 21-year trends. *The American journal of medicine*. 2004;117(2):121-5.
33. Blanco-Molina Á, Trujillo-Santos J, Tirado R, Cañas I, Riera A, Valdés M, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;101(03):478-82.
34. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone

therapy in a large prospective study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(11):2277-86.

35. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(10):1037-52.
36. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Archives of internal medicine*. 2002;162(10):1182-9.
37. Lesser BA, Leeper Jr KV, Stein PD, Saltzman HA, Chen J, Thompson BT, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1992;102(1):17-22.
38. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 suppl 1):I-4-I-8.
39. Cotran S, Kumar C, Collins T, Robbins W. *Pathologic Basis of Disease*. ed. Philadelphia: Saunders Co. 1999.
40. Torbicki At, Van B, Charbonnier B, Meyer G, Morpurgo M, Palla A. Guidelines for diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task force report. *European Heart Journal*. 2000;21:1301-36.
41. Meyer G, Planquette B, Sanchez O. Long-term outcome of pulmonary embolism. *Current opinion in hematology*. 2008;15(5):499-503.
42. Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS, Howe III JP, Ockene IS, Paraskos JA. Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. *New England Journal of Medicine*. 1977;296(25):1431-5.
43. Burrowes K, Clark A, Tawhai M. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulmonary circulation*. 2011;1(3):365-76.
44. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *American Journal of Cardiology*. 1971;28(3):288-94.
45. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovascular research*. 2000;48(1):23-33.
46. Mauritz G-J, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart*. 2011;97(6):473-8.

47. Vlahakes GJ, Turley K, Hoffman J. The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: hemodynamic and biochemical correlations. *Circulation*. 1981;63(1):87-95.
48. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2012;25(3):243-51.
49. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *The American journal of medicine*. 2007;120(10):871-9.
50. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Annals of internal medicine*. 1998;129(12):997-1005.
51. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest*. 1997;112(4):974-9.
52. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(6):700-6.
53. Roncon L, Zuin M, Casazza F, Becattini C, Bilato C, Zonzin P. Impact of syncope and pre-syncope on short-term mortality in patients with acute pulmonary embolism. *European journal of internal medicine*. 2018.
54. Omar HR, Mirsaeidi M, Weinstock MB, Enten G, Mangar D, Camporesi EM. Syncope on presentation is a surrogate for submassive and massive acute pulmonary embolism. *The American journal of emergency medicine*. 2018;36(2):297-300.
55. Lee Y-H, Cha S-I, Shin K-M, Lim J-K, Yoo S-S, Lee S-Y, et al. Clinical relevance of syncope in patients with pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2018;164:85-9.
56. Bajaj N, Bozarth AL, Guillot J, KojoKittah J, Appalaneni SR, Cestero C, et al. Clinical features in patients with pulmonary embolism at a community hospital: analysis of 4 years of data. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2014;37(3):287-92.
57. Otero R, Uresandi F, Jiménez D, Cabezudo MÁ, Oribe M, Nauffal D, et al. Home treatment in pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2010;126(1):e1-e5.
58. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;83(03):416-20.
59. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Annals of internal medicine*. 2006;144(3):165-71.

60. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2010;8(5):957-70.
61. Kline J, Mitchell A, Kabrhel C, Richman P, Courtney D. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004;2(8):1247-55.
62. Singh B, Parsaik AK, Agarwal D, Surana A, Mascarenhas SS, Chandra S. Diagnostic accuracy of pulmonary embolism rule-out criteria: a systematic review and meta-analysis. *Annals of emergency medicine*. 2012;59(6):517-20. e4.
63. Mann KG. Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thrombosis and haemostasis*. 1999;82(02):165-74.
64. Mager J, Schutgens R, Haas F, Wester-mann C, Biesma D. The early course of D-dimer concentration following pulmonary artery embolisation. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;85(06):1578-9.
65. Giannitsis E, Mair J, Christersson C, Siegbahn A, Huber K, Jaffe AS, et al. How to use D-dimer in acute cardiovascular care. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2017;6(1):69-80.
66. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2004;140(8):589-602.
67. Kruip MJ, Slob M, Schijen JH. Use of a clinical decision rule in combination with d-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: A prospective management study. *Annals of Emergency Medicine*. 2003;41(6):894-5.
68. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;102(05):886-92.
69. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2008;6(7):1059-71.
70. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfield P, De Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *British journal of haematology*. 2001;115(1):150-2.
71. Hager K, Platt D. Fibrin degeneration product concentrations (D-dimers) in the course of ageing. *Gerontology*. 1995;41(3):159-65.
72. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *The American journal of medicine*. 2000;109(5):357-61.

73. Schouten HJ, Geersing G, Koek H, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2013;346:f2492.
74. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(6):2105-8.
75. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf U, Nance J, Haghi D, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *European Respiratory Journal*. 2012;39(4):919-26.
76. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A, et al. Cardiac Troponin T Monitoring Identifies High-Risk Group of Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Chest*. 2003;123(6):1947-52.
77. ten Wolde M, Tulevski I, Mulder J, Sohne M, Boomsma F, Mulder B, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107(16):2082-4.
78. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Critical care medicine*. 2009;37(1):96-104.
79. Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thromboembolism lactate outcome study. *Annals of emergency medicine*. 2013;61(3):330-8.
80. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides S. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *European respiratory journal*. 2005;25(5):843-8.
81. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Academic Emergency Medicine*. 2015;22(10):1127-37.
82. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788-830.
83. Roy P-M, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Bmj*. 2005;331(7511):259.
84. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, Chelbus M. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism. *Chest*. 1997;112(3):722.

85. Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pacho R, Kuch-Wocial A, et al. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *European Respiratory Journal*. 1999;13(3):616-21.
86. ten Wolde M, Söhne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Büller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Archives of internal medicine*. 2004;164(15):1685-9.
87. Barrios D, Rosa-Salazar V, Jiménez D, Morillo R, Muriel A, del Toro J, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. 2016:ERJ-01044-2016.
88. Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R, Nieto R, Fernández S, Zamorano JL, et al. Prognostic significance of right heart thrombi in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2017;151(2):409-16.
89. Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom JW. Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. *Med J Aust*. 2005;182(9):476-81.
90. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Annals of internal medicine*. 1998;129(12):1044-9.
91. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy P-M, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thrombosis and haemostasis*. 2006;95(06):963-6.
92. Worsley DF, Alavi A, Aronchick J, Chen J, Greenspan R, Ravin C. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology*. 1993;189(1):133-6.
93. Robin ED. Overdiagnosis and overtreatment of pulmonary embolism: the emperor may have no clothes. *Annals of internal medicine*. 1977;87(6):775-81.
94. Alderson PO. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. *European journal of nuclear medicine*. 1987;13(1):S6-S10.
95. Investigators P. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *Jama*. 1990;263(20):2753.
96. Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. *Journal of Nuclear Medicine*. 1995;36(12):2380-7.
97. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009;36(3):505-21.

98. Sostman HD, Miniati M, Gottschalk A, Matta F, Stein PD, Pistolesi M. Sensitivity and specificity of perfusion scintigraphy combined with chest radiography for acute pulmonary embolism in PIOPED II. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49(11):1741.
99. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique--comparison with pulmonary angiography. *Radiology*. 1992;185(2):381-7.
100. den Exter PL, Klok FA, Huisman MV. Diagnosis of pulmonary embolism: Advances and pitfalls. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2012;25(3):295-302.
101. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy P-M, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 2008;371(9621):1343-52.
102. Perrier A, Roy P-M, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdi r A-L, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *New England journal of medicine*. 2005;352(17):1760-8.
103. Sostman HD, Jablonski KA, Woodard PK, Stein PD, Naidich DP, Chenevert TL, et al. Factors in the technical quality of gadolinium enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism in PIOPED III. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2012;28(2):303-12.
104. Revel M, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(5):743-50.
105. Van Beek E, Reekers J, Batchelor D, Brandjes D, B  ller H. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *European radiology*. 1996;6(4):415-9.
106. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992;85(2):462-8.
107. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(8):1041-6.
108. Mercat A, Diehl J-L, Meyer G, Teboul J-L, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Critical care medicine*. 1999;27(3):540-4.
109. Price LC, Wort SJ, Finney SJ, Marino PS, Brett SJ. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Critical Care*. 2010;14(5):R169.

110. Ghignone M, Girling L, Prewitt R. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology*. 1984;60(2):132-5.
111. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Margairaz A. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. *Critical care medicine*. 1985;13(12):1009-12.
112. Hsu N, Wang T, Friedman O, Barjaktarevic I. Medical Management of Pulmonary Embolism: Beyond Anticoagulation. *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2017;20(3):152-61.
113. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Annals of internal medicine*. 1993;119(2):104-9.
114. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Valentine KA. Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. *Archives of Internal Medicine*. 1997;157(22):2562-8.
115. Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Archives of internal medicine*. 1996;156(15):1645-9.
116. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2009;29(3):298-310.
117. Cossette B, Pelletier M-È, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, et al. Evaluation of Bleeding Risk in Patients Exposed to Therapeutic Unfractionated or Low-Molecular Weight Heparin: A Cohort Study in the Context of a Quality Improvement Initiative. *Annals of Pharmacotherapy*. 2010;44(6):994-1002.
118. Samama MM. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clinics in laboratory medicine*. 1995;15(1):119-23.
119. Jonas DE, McLeod HL. Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing. *Trends in pharmacological sciences*. 2009;30(7):375-86.
120. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2005;112(2):e28-e32.
121. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, O'Kane DJ, Xia F, Verbrugge RR, et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates: results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness Study). *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(25):2804-12.
122. Saraf K, Morris P, Garg P, Sheridan P, Storey R. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): clinical evidence and therapeutic considerations. *Postgraduate medical journal*. 2014;90(1067):520-8.

123. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *Journal of internal medicine*. 2014;275(1):1-11.
124. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764-72.
125. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):799-808.
126. Investigators EP. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(14):1287-97.
127. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):7S.
128. Haire WD. Pharmacology of fibrinolysis. *Chest*. 1992;101(4):91S-7S.
129. Vedantham S, Piazza G, Sista AK, Goldenberg NA. Guidance for the use of thrombolytic therapy for the treatment of venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016;41(1):68-80.
130. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *The American journal of medicine*. 2012;125(5):465-70.
131. Tapson VF, Friedman O. Systemic Thrombolysis for Pulmonary Embolism: Who and How. *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2017;20(3):162-74.
132. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315-52.
133. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2010;125(3):e82-e6.
134. Committee S. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *American heart journal*. 2012;163(1):33-8. e1.
135. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *Jama*. 2014;311(23):2414-21.

136. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2005;129(5):1018-23.
137. Galeano-Valle F, Demelo-Rodríguez P, García-Fernández-Bravo I, Rodríguez-Abella H, Irabien-Ortiz Á, Fortuny-Ribas R, et al. Early surgical treatment in patients with pulmonary embolism and thrombus-in-transit. *Journal of thoracic disease*. 2018;10(4):2338.
138. Aymard T, Kadner A, Widmer A, Basciani R, Tevæarai H, Weber A, et al. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy—should surgical indications be revisited? *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2012;43(1):90-4.
139. Group PS. Eight-year follow-up 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. *Circulation*. 2005;112(3):416-22.
140. Goksuluk D, Korkmaz S, Zararsiz G, Karaagaoglu AE. easyROC: an interactive web-tool for ROC curve analysis using R language environment. *The R Journal*. 2016;8(2):213-30.
141. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Archives of internal medicine*. 1998;158(6):585-93.
142. Panigada G, Masotti L, Rosi C, Teghini L, Cimolato B, Bertieri MC, et al. Thromboembolic burden, prognostic assessment and outcomes of females compared to males in acute pulmonary embolism. *Acta Clinica Belgica*. 2016;71(3):142-8.
143. White RH, Zhou H, Murin S, Harvey D. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thrombosis and haemostasis*. 2005;94(02):298-305.
144. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F, et al. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *European Respiratory Journal*. 2016;48(3):780-6.
145. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *The American journal of medicine*. 2004;117(1):19-25.
146. Gallerani M, Boari B, De Toma D, Salmi R, Manfredini R. Seasonal variation in the occurrence of deep vein thrombosis. *Medical Science Monitor*. 2004;10(5):CR191-CR6.
147. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Analysis of occurrence of venous thromboembolic disease in the four seasons. *The American journal of cardiology*. 2004;93(4):511-3.

148. Galle C, Wautrecht J, Motte S, Le TM, Dehon P, Ferreira J, et al. The role of season in the incidence of deep venous thrombosis. *Journal des maladies vasculaires*. 1998;23(2):99-101.
149. Blendea MC, McFarlane SI, Isenovic ER, Gick G, Sowers JR. Heart disease in diabetic patients. *Current diabetes reports*. 2003;3(3):223-9.
150. Movahed M-R, Hashemzadeh M, Jamal MM. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *Chest*. 2005;128(5):3568-71.
151. Heit JA, O'fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Archives of internal medicine*. 2002;162(11):1245-8.
152. Curkendall SM, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring Jr E, She D. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada: cardiovascular disease in COPD patients. *Annals of epidemiology*. 2006;16(1):63-70.
153. Lee JE, Kim H-R, Lee S-M, Yim J-J, Yoo C-G, Kim YW, et al. Clinical characteristics of pulmonary embolism with underlying malignancy. *The Korean journal of internal medicine*. 2010;25(1):66.
154. Yoon SY, Lee M-Y, Yoon J, Kim HJ, Kim K-H, Kim SH, et al. The incidence of venous thromboembolism is not low in Korean patients with advanced pancreatic cancer. *Blood Research*. 2018;53(3):227-32.
155. Li Y, Shang Y, Wang W, Ning S, Chen H. Lung Cancer and Pulmonary Embolism: What Is the Relationship? A Review. *Journal of Cancer*. 2018;9(17):3046.
156. Wun T, White RH. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. *Thrombosis research*. 2010;125:S96-S102.
157. O'CONNELL C, Razavi P, Ghalichi M, Boyle S, Vasani S, Mark L, et al. Unsuspected pulmonary emboli adversely impact survival in patients with cancer undergoing routine staging multi-row detector computed tomography scanning. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(2):305-11.
158. Soler S, Delgado C, Ballaz A, Cisneros E, Malý R, Babalis D, et al. Unsuspected pulmonary embolism in patients with cancer. *Thrombosis research*. 2012;129:S16-S9.
159. Valade S, Lemiale V, Roux A, Schnell D, Mariotte E, Reuter D, et al. Life-threatening complications and outcomes in patients with malignancies and severe pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2015;135(4):610-5.
160. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *The Lancet*. 1999;353(9162):1386-9.

161. Todd K, Simpson CS, Redfearn DP, Abdollah H, Baranchuk A. ECG for the diagnosis of pulmonary embolism when conventional imaging cannot be utilized: a case report and review of the literature. *Indian pacing and electrophysiology journal*. 2009;9(5):268.
162. Sinha N, Yalamanchili K, Sukhija R, Aronow WS, Fleisher AG, Maguire GP, et al. Role of the 12-lead electrocardiogram in diagnosing pulmonary embolism. *Cardiology in review*. 2005;13(1):46-9.
163. Grant-Orser A, Ballantyne B, Haddara W. Unique ECG Findings in Acute Pulmonary Embolism: STE with Reciprocal Changes and Pathologic Q Wave. *Case reports in critical care*. 2018;2018.
164. Patel B, Shah M, Garg L, Agarwal M, Martinez M, Dusaj R. Trends in the use of echocardiography in pulmonary embolism. *Medicine*. 2018;97(35):e12104.
165. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest*. 2008;133(2):358-62.
166. Kodym M. Pulmonary embolism cohort in Pisek Hospital. *Cor et Vasa*. 2018.
167. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M, et al. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(9):907-13.
168. Broder G, Weil MH. Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients. *Science*. 1964;143(3613):1457-9.
169. Galić K, Pravdić D, Prskalo Z, Kukulj S, Starčević B, Vukojević M. Prognostic value of lactates in relation to gas analysis and acid-base status in patients with pulmonary embolism. *Croatian medical journal*. 2018;59(4):149.
170. Akca HS, Koylu R, Akilli NB, Kinaci AI, Koylu O, Cander B. Effect of Ionized Calcium Level on the Prognosis and Mortality of Patients with Pulmonary Embolism. *American Journal of Internal Medicine*. 2018;6(1):20-4.
171. Liedl G, Nazerian P, Pepe G, Caviglioli C, Grifoni S, Vanni S. Different time course of plasma lactate, troponin I and Nt-proBNP concentrations in patients with acute pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2017;156:26-8.
172. Becattini C, Vedovati MC, Pruszczyk P, Vanni S, Cotugno M, Cimini LA, et al. Oxygen saturation or respiratory rate to improve risk stratification in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018.
173. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 2015;44(4):327-34.

174. Hakemi EU, Alyousef T, Dang G, Hakmei J, Doukky R. The prognostic value of undetectable highly sensitive cardiac troponin I in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2015;147(3):685-94.
175. Wang M, Zhang J, Ji Q, Yang Q, Zhao F, Li W, et al. Evaluation of platelet distribution width in chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary embolism. *Biomarkers in medicine*. 2016;10(6):587-96.
176. Günay E, Sarinc Ulasli S, Kacar E, Halici B, Unlu E, Tünay K, et al. Can platelet indices predict obstruction level of pulmonary vascular bed in patients with acute pulmonary embolism? *The clinical respiratory journal*. 2014;8(1):33-40.
177. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2014.
178. Kundi H, Balun A, Cicekcioglu H, Cetin M, Kiziltunc E, Cetin ZG, et al. The relation between platelet-to-lymphocyte ratio and Pulmonary Embolism Severity Index in acute pulmonary embolism. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 2015;44(4):340-3.
179. Ma Y, Mao Y, He X, Sun Y, Huang S, Qiu J. The values of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting 30 day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *BMC cardiovascular disorders*. 2016;16(1):123.
180. Karataş MB, İpek G, Onuk T, Güngör B, Durmuş G, Çanga Y, et al. Assessment of prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. *Acta Cardiologica Sinica*. 2016;32(3):313.
181. Nicholson J, Wolmarans M, Park G. The role of albumin in critical illness. *British journal of anaesthesia*. 2000;85(4):599-610.
182. Folsom AR, Lutsey PL, Heckbert SR, Cushman M. Serum albumin and risk of venous thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis*. 2010;104(1):100.
183. Turedi S, Patan T, Gunduz A, Mentese A, Tekinbas C, Topbas M, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism: an experimental study. *The American journal of emergency medicine*. 2009;27(6):635-40.
184. Papaioannou AI, Malli F, Minas M, Mpakarozi M, Moka S, Gourgoulisanis KI, et al. Predicting short-term mortality in patients with pulmonary embolism: a simple model. *The American journal of the medical sciences*. 2013;345(6):462-9.
185. Uyanık E, Yılmaz A, Eliçabuk H, Beydilli H, Dağlı B, Avcil M. Acil Serviste Pulmoner Emboli Tanısı Alan Hastaların Sosyodemografik-Klinik Özellikleri ve Mortalite Üzerine Etkisi (The Sociodemographic-Clinical Characteristics of Patients With Diagnosis of Pulmonary Embolism in the Emergency Department). *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. (1):18-26.

EKLER



EK-1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2018/167	
	PROTOKOL ADI	Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Erişkin Acil Servisinde Pulmoner Emboli Tanısı Alan Hastaların Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Dr. Öğr. Üyesi Ömer SALT	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 08/01	Tarih: 07.05.2018	
	Fakültemiz Acil Tıp Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Ömer SALT'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Selim TETİK'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödemediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Özden İPÇİ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.