



T.C.

DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BASİTLEŞTİRİLMİŞ MODİFİYE GENEVA VE WELLS
KLİNİK TAHMİN SKORLAMASININ PULMONER
EMBOLİ TANISINA KATKISI**

Dr. Gökhan ÇORAPLI
UZMANLIK TEZİ

DIYARBAKIR - 2019



T.C.

DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BASİTLEŞTİRİLMİŞ MODİFİYE GENEVA VE WELLS
KLİNİK TAHMİN SKORLAMASININ PULMONER
EMBOLİ TANISINA KATKISI**

Dr. Gökhan ÇORAPLI
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ayşe Füsün TOPÇU

DIYARBAKIR - 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen, hekimliği öğreten, hekimlik hayatımda büyük emekleri olan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Gökhan KIRBAŞ olmak üzere değerli hocalarım; Prof. Dr. Mehmet COŞKUNSEL, Prof. Dr. M. Recep IŞIK, Prof. Dr. Abdurrahman ŞENYİĞİT, Doç. Dr. Süreyya YILMAZ, Doç. Dr. Hadice Selimoğlu ŞEN, Doç. Dr. Cengizhan SEZGİ, Doç. Dr. Mahşuk TAYLAN ve Dr. Öğr. Gör. Melike DEMİR'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmasının tüm aşamalarında yol gösterici olan, vaktini ayıran değerli hocam Prof. Dr. Ayşe Füsun TOPÇU ile çalışmamın istatistik kısmını üstlenen Prof. Dr. Zeki AKKUŞ ve Doç. Dr. Güngör ATEŞ'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım başta eş kıdemlim Dr. Abdulvahap GÖKTÜRK ile asistan arkadaşlarıma ve göğüs hastalıkları abd personeline teşekkürlerimi sunuyorum.

Her zaman yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini hep yanımda hissettiğim, yetişmemde büyük emekleri olan çok değerli aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gökhan ÇORAPLI

Diyarbakır, 2019

ÖZET

Giriş: Pulmoner tromboemboli (PTE) mortalite ve morbiditesi yüksek ,tanısı güç olan ve genellikle önlenabilir bir hastalıktır. Bu nedenle erken tanı önemlidir. Erken tanı açısından yol gösterici olan klinik skorlamalar kullanılmaktadır. Bu skorlamalardan sık kullanılan iki tanesi de Wells (Canadian) ve Basitleştirilmiş Modifiye Geneva'dır.

Amaç: Çalışmamızda; acil servis ve göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran PTE şüphesi ile kompüterize tomografik pulmoner anjiyografi (CTPA) çekilen hastalarda klinik skorlama yöntemlerinden Wells ve Basitleştirilmiş Modifiye Geneva'nın değerini belirlemeyi ve bunları birbirleriyle kıyaslamayı amaçladık.

Materyal ve Metod : Bu çalışmada Mayıs–Kasım 2018 tarihleri arasında 6 aylık periyotta Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastahanesi acil servisine ve göğüs hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran,pulmoner emboli şüphesi olup CTPA çekilen 195 hasta değerlendirilmeye alındı.PTE tanısı CTPA ile konuldu. CTPA İLE Pulmoner emboli pozitif veya negatif çıkan hastalara Wells (Canadian) ve Basitleştirilmiş Modifiye Geneva pulmoner tromboemboli klinik skorlaması uygulandı. Wells Klinik Skorlaması (2 seviyeli; zayıf ve kuvvetli olasılık), Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Klinik Skorlaması ise dikotomize (2 seviyeli; olası ve olası değil) olarak gruplandırıldı.Analizler SPSS 21.0 paket programı ile yapıldı.

Bulgular: Değerlendirilmeye 195 hasta alındı.Bu hastaların 109'u (% 55.9) acil servise 86'sı (%44.1) göğüs hastalıkları polikliniğine başvurmuştu. Bütün vakaların 83'ü (% 42.6) erkek, 112'si (% 57,4) ise kadındı. Ortalama yaş 57.16 ± 18.62 (17-91) yıl idi. CTPA çekilen 195 hastanın 154'ün de PTE (%79) negatif; 41'in de (%21) ise pozitif olarak belirlendi.Bu çalışmamızda Wells Klinik Skorlamasının PTE için duyarlılığı %87.8, özgüllüğü %83.8; Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Klinik skorlamasının ise PTE için duyarlılığı %82.9, özgüllüğü %53.3 olarak saptandı. Sonuçlarla her iki klinik skorlama için yapılan ki –kare analizinde p değeri 0,001(<0.05) olarak bulundu. Wells ve Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skorlamalarının negatif prediktif değerlerinin de en yüksek olduğu yer poliklinik olup sırasıyla yüzdeleri % 96.7, %95.7; pozitif prediktif değerinin en yüksek olduğu yer ise acil servis olup sırasıyla yüzdeleri % 80, %39.4 olarak

hesapladık.İki klinik skor birlikte kullanıldığında negatif prediktif değer %95.6; pozitif prediktif değer %61.1 olarak hesapladık.

Sonuç: Wells Klinik skorlamasının duyarlılık ve özgüllük bakımından Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skorundan daha üstün olduğunu gördük.Bu nedenle PTE tanısında Wells Skoru, Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skorundan daha etkindir. Poliklinikte bu iki klinik skorunun ayrı ayrı olarak kullanılmasının, emboli tanısının dışlanmasında daha kullanışlı olduğu; acil serviste ise emboli ön tanısının konulmasında daha etkin olduğu anlaşıldı. İki skorlama da birlikte kullanıldığında negatif prediktif değerin, pozitif prediktif değere göre daha kullanışlı olduğu ve emboli tanısının dışlanmasında daha etkin olduğu anlaşılmaktadır.



ABSTRACT

Introduction: Pulmonary thromboembolism is a disease that has high mortality and morbidity, difficult to diagnose and generally preventable. Therefore, early diagnosis is important. Clinical scoring is used for guiding to early diagnosis. Two of these frequently used scoring are Wells (Canadian) and Simplified Modified Geneva.

Aim: In our study; We aimed to determine the value of Wells and Simplified Modified Geneva, which are used in the diagnosis of PTE in patients admitted to the emergency services and chest diseases outpatient clinic and to compare them with each other.

Materials and methods: In this study, one hundred and ninety-five CTPA examinations of patients with suspected pulmonary embolism who were admitted Dicle University Faculty of Medicine, Department of Emergency Service and Chest Diseases outpatient clinic between May and November 2018 were included. Pulmonary embolism (PTE) was diagnosed with CTPA. The patients were calculated by Wells (Canadian) and Simplified Modified Geneva, the clinical prediction score of pulmonary thromboembolism. Wells Clinical Scoring was dichotomized (2-level) (weak and strong probability), whereas the Modified Geneva clinical scoring was grouped as dichotomized (2-level) (possible and unlikely). The analyzes were performed with SPSS package 21.0 program.

Results: One hundred and ninety-five patients were included in the evaluation. One hundred and nine (55.9%) of these patients were admitted to the emergency department and eighty-six (44.1%) patients were admitted to the outpatient clinic of chest diseases. Of all cases, 83 (42.6%) were male and 112 (57.4%) were female. Average age was 57.16 ± 18.62 . Of the one hundred and ninety-five CTPA examinations, one hundred and fifty-four (79%) had a negative result and forty-one (21%) had a positive result. In this study, the sensitivity of Wells Clinical Scoring for PTE was 87.8% and specificity was 83.8%. Simplified Modified Geneva Clinical Scoring has a sensitivity of 82.9% and a specificity of 53.3% for PTE. In the chi-square analysis for two clinical scoring results, p value was found to be 0.001 (<0.05). The negative predictive values of Wells and Simplified

Modified Geneva Scores were the highest in polyclinics and their percentages are 96.7% and 95.7%. The positive predictive value was the highest in the emergency department and the percentages were 80% and 39.4%. When the two clinical scores were used together, the negative predictive value was calculated as 95.6% and the positive predictive value was 61.1%.

Conclusion: We found that Wells Clinical Scoring is superior to the Simplified Modified Geneva Score in terms of sensitivity and specificity. Therefore, Wells Score is more effective than the Simplified Modified Geneva Score in the diagnosis of PTE. The use of these two clinical scores in the outpatient clinic was more useful in exclusion of the diagnosis of embolism; in the emergency department, the diagnosis of embolism was found to be more effective. When the two scores are used together, the negative predictive value is more useful than the positive predictive value and it is more effective in exclusion of the diagnosis of embolism.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Etiyopatogenez	4
2.4. Risk Faktörleri	6
2.5. Klinik	9
2.6. Klinik Skorlamalar	12
2.7. Tanı	16
2.8. Tanı Algoritmaları	27
2.9. Tedavi	31
3. MATERYAL VE METOD	46
3.1. Hastalar	46
3.2. Kompüterize Tomografik Pulmoner Anjiyografi (CTPA)	46
3.3. Klinik Skorlamalar	46
3.4. İstatistiksel Analizler	46
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	58
7. KAYNAKÇA	59

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfalar
Tablo 1: PTE risk faktörleri	7
Tablo 2: PTE'de en sık rastlanan fiziksel belirti ve bulgular	10
Tablo 3: PTE'de semptom ve bulguların görülme sıklığı	11
Tablo 4: Wells (Canadian) pulmoner tromboemboli klinik olasılık skorlamasının orijinal ve basitleştirilmiş versiyonu	14
Tablo 5: Modifiye Geneva skorlamasının orijinal ve basitleştirilmiş versiyonu ...	15
Tablo 6: Hemodinamisi stabil PTE olgularında prognostik faktörler.....	31
Tablo 7: PESI ve s PESI skorlamaları	32
Tablo 8: Akut PTE tanılı hastada erken mortalite riskine göre sınıflama	33
Tablo 9: Vücut ağırlığına göre SH uygulaması	35
Tablo 10: Heparin tedavisi kontrendikasyonları	35
Tablo 11: DMAH'ler ve tedavi dozları	36
Tablo 12: VKA kullananlarda INR yüksekliği ve kanama durumunda yaklaşım	38
Tablo 13: Trombolitik tedavi kontrendikasyonları	41
Tablo 14: Cinsiyete göre yaş ortalaması	48
Tablo 15: CTPA sonucu	48
Tablo 16: Başvurulan yere göre CTPA sonuçları	49
Tablo 17: CTPA sonucuna göre yaş ortalaması	49
Tablo 18: Wells Skorlaması sonucu	50
Tablo 19: Basitleştirilmiş modifiye geneva klinik skorlaması sonucu	50
Tablo 20: Wells klinik skorlaması ile CTPA sonuçları arasındaki ilişki	50
Tablo 21: Basitleştirilmiş modifiye geneva skorlaması le CTPA sonuçları arasındaki ilişki	51
Tablo 22: Wells klinik skorunun kullanım yerine göre etkinliği	52
Tablo 23: Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skorlamasının kullanım yerine göre etkinliği	52
Tablo 24: Wells ve basitleştirilmiş modifiye geneva skorlamalarının birlikte kullanımdaki etkinliği	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfalar
Şekil 1: PTE kuşkusunda BT öncelikli tanısal yaklaşım	28
Şekil 2: PTE kuşkusunda V/P sintigrafisi öncelikli tanısal yaklaşım	29
Şekil 3: Masif PTE kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması	30



KISALTMALAR DİZİNİ

AKG	: Arter Kan Gazı
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ATIII	: Antitrombin III
BNP	: Brain Natriüretik Peptid
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTS	: British Thorasic Society
cTnT	: Kardiyak Troponin
CTPA	: Kompüterize Tomografik Pulmoner Anjiyografi
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DUSG	: Doppler Ultrasonografi
DVT	: Derin Ven Trombozu
EKG	: Elektrokardiyogram
EKO	: Ekokardiyografi
GV	: İntravenöz
HT	: Hipertansiyon
INR	: International Normalized Ratio
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LV	: Sol Ventrikül
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTHFR	: Metiltetrahidrofolat Redüktaz
NT-proBNP	: N-terminal Probrain Natriüretik Peptid
PA	: Pulmoner Anjiyografi
PAB	: Pulmoner Arter Basıncı
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PIOPED	: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
PISAPED	: Prospective Investigative Study of Pulmonary Embolism Diagnosis
PT	: Protrombin Zamanı
PTE	: Pulmoner Trombo Emboli

rt-PA	: Rekombinan Doku Plazminojen Aktivatörü
RV	: Sağ Ventrikül
RVD	: Sağ Ventrikül Disfonksiyonu
SK	: Streptokinaz
TDP	: Taze Donmuş Plazma
TPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
UFH	: Unfraksiyon Heparin
UK	: Ürokinaz
V/Q	: Ventilasyon/Perfüzyon
VTE	: Venöz Tromboembolizm



1. GİRİŞ AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE) mortalite ve morbiditesi yüksek ,tanısı güç olan ve genellikle önlenabilir bir hastalıktır [1]. En sık rastalanan kaynağı ,bacak ve pelvik venlerden kopup gelen trombüslerdir. Nadir olarak üst ekstremitte venlerinden ve sağ kalpten de kaynaklanabilirler [2]. PTE, kardiyovasküler ölüm nedenleri arasında miyokard infarktüsü (mi) ve serebrovasküler olaylardan (svo) sonra üçüncü sırada gelmektedir [3]. Acil servis başvurularındaki ,ani ölüm sebepleri arasında ikinci sıradadır. Klinik semptom ve bulgular embolinin büyüklüğüne, lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmemesine,tekrarlayıcı olup olmasına göre değişiklik göstermekle birlikte hastanın yaşı, komorbidite durumu, kardiyopulmoner rezervi de mortalite üzerinde önemli bir yere sahiptir [4] .

PTE de klinik bulguların çeşitlilik göstermesi, başka hastalıklarla benzerlik göstermesi, risklerin iyi bilinmemesi, kesin tanı için zamana ihtiyaç olması, ayırıcı tanıda akla gelmemesi gibi nedenlerle tanı konulmasında zorluk yaşanabilir. PTE tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen hastalara klinik yaklaşımda halen bir takım güçlüklerle karşılaşmakta ve kesin tanı için genellikle tüm pulmoner vasküler yatağın görüntülenmesi gerekmektedir [5]. Pulmoner anjiyografi tanıda altın standart yöntem olup mortalitesi %0.5 morbitesi %1 kadardır.Pulmoner anjiyografinin invaziv ve pahalı olması ve her merkezde bulunmaması kullanımı kısıtlamaktadır [6].Ancak PTE 'nin saptanmasında BTPA'nın (Bilgisayarlı Tomografik Pulmoner Anjiyografi) ,pulmoner anjiyografi kadar iyi performans sergilediği gösterilmiştir. Hızlılığı, güvenliği ve doğruluk derecesi göz önünde bulundurulduğunda PTE tanısında standart tetkik olarak yerini almıştır [7].

İsveç'te PTE yıllık ortalama insidansı 23-269/100.000 arasındadır [8]. Buna karşılık, klinik olarak sessiz olan ya da tanı konulamadan kaybedilen olgular dikkate alındığında yıllık insidansın bundan daha yüksek olabileceği tahmin edilmektedir. PTE riski, yaş ilerledikçe artar ve 80 yaşından sonra, 45-50 yaş aralığına göre yaklaşık 10 katına yükselir [9]. Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e kadar düşer [10].

Klinik bulgular ve laboratuvar verileri PTE tanısı konmasında veya ekarte edilmesinde yeterli değildir. Bu sebeple, hangi olgularda ileri incelemenin

yapılacağına karar vermek için yardımcı olacak, yol gösterecek klinik sınıflamalara ihtiyaç duyulmuştur. PTE şüphesinde klinik olasılık değerlendirmesi ve kullanılacak tanı yöntemleri ile algoritmanın uygulanması invaziv tetkiklere olan ihtiyacı azaltarak, hızla tanı konup tedavi başlanabilmesini sağlamaktadır. Günümüzde en çok kabul gören klinik olasılık sınıflamaları, Wells ile Modifiye Geneva sınıflamasıdır. Ayrıca bu iki klinik skorlama yönteminin basitleştirilmiş formları da mevcuttur. Bu basitleştirilmiş formlarında her parametreye bir puan verilmesinden dolayı akılda tutulması kolaydır. Klinik olasılık sınıflamaları, objektif veriler ile belirlendiğinden, acil servislerde daha çok kullanılmaktadır [11].

PTE tanısını koymak için ilk aşama hastalıktan şüphelenmektir. Tanı için izlenecek algoritma belirlenerek gereken tetkikler istenir ve tedavi hemen başlatılarak mortalitede azalma sağlanabilir. Bu nedenle PTE şüphesi olan hastaya yaklaşımda klinik olasılık skorlamasının yapılması ve sonrasında tanısal algoritmanın uygulanmasının önemi açıkça ortadadır.

Biz bu çalışmamızda; acil servis ve göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran hastalarda PTE tanısında kullanılan klinik skorlama yöntemlerinden Wells ve Basitleştirilmiş Modifiye Geneva 'nın değerini ;belirlemeyi ve bunları birbirleriyle kıyaslamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Pulmoner embolizm, pulmoner arter ve dallarının değişik nitelikteki maddelerle tıkanması olarak tanımlanır. Tıkanmaya en sık neden olan madde, venlerde oluşan ve daha sonra koparak venöz kan akımıyla akciğer dolaşımına ulaşan trombüslerdir. Pulmoner embolinin bu formuna "Pulmoner tromboembolizm" (PTE) denir. Çok daha ender olarak yağ damlacıkları, neoplastik hücreler, hava, amnion sıvısı yada yabancı maddeler (iv ilaç bağımlılarında talk, çeşitli iv girişim uygulanan olgularda katater parçaları vb.) emboliyi oluşturabilir [12].

"Venöz tromboembolizm" (VTE) ise;başlıca iki temel klinik özelliği olan,vasküler hastalıktır. İlki ve en sık görüleni "Derin Ven Trombozu" dur ve sıklıkla baldırın derin venlerinden kaynak alır.PTE ise ikinci ve daha ciddi olanıdır ve hemen hemen her zaman derin ven tromboz (DVT) 'nun bir komplikasyonu şeklinde ortaya çıkar [13].

2.2. Epidemiyoloji

PTE tanısı güç bir hastalıktır ve ayırıcı tanı listesi geniş ve sık görülen hastalıklardan oluşmaktadır. Klinik tanının son derece güvenilir olması, birçok olgunun asemptomatik olması, değişik profilaksi metotlarının uygulanması, otopsi sıklığının az olması ve ölüm belgelerinin genellikle hatalı olması nedenleri ile PTE'nin kapsamlı insidans, prevalans ve mortalite oranlarının beklenen değerlerin altında olduğu tahmin edilmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre PTE'nin ortalama yıllık insidansı yaklaşık 1/1000 olup, yaşla birlikte artar ve 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir. VTE'nin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve insidansın erkeklerde daha yüksek olduğuna dair bulgular mevcuttur [13].

Yıllık yeni vaka sayısı; Fransa için 100.000, İngiltere için 65.000 ve İtalya için 60.000 olarak bildirilmektedir [14]. ABD'de her yıl yaklaşık 300.000-600.000 kişiyi etkilediği düşünülmektedir [15]. ABD ve Avrupa 'da yılda yaklaşık 1 milyon insanı etkilediği rapor edilmektedir [16]. Ülkemizdeki sıklığı ise yeterli ve düzenli verile bulunmadığı için hesaplanamamaktadır [17]. Ülkemizde PTE mortalitesi sağlık

bakanlığı verilerine göre yıllık 386 kişidir. Aslında beklenen olgu sayısı yıllık 3000 civarında olması gerekmektedir [18].

2.3. Etiyopatogenez

Venöz sistemde trombüs oluşumunda rolü olan üç faktör 1856 'da Rudolf Virchow tarafından tanımlanmıştır. Virchow triadı olarak tanımlanan bu faktörler;

1. Venöz staz
2. Damar endotel hasarı
3. Hiperkoagülabilité"dir.

Venöz tromboz gelişimi derin ven kapakçıklarında başlar. Venografi çalışmaları ve otopsi incelemeleri bunu desteklemektedir. Düşük kan akımı olan bu alanlarda oluşan trombosit agregasyonu ve mediatörlerin salınımı ile koagülasyon kaskadı devreye girer ve fibrin trombüs oluşmasına neden olur. Gelişen küçük fibrin parçaları bir araya gelerek büyür ve bulunduğu damarda tıkanıklığa yol açar. Benzer şekilde cerrahi ya da travma sonrası oluşan endotel hasarı da fibrin oluşumunu tetiklemektedir [19].

Trombüs büyüdükçe fibrinolitik aktivite artar. Pıhtı tamamen kaybolabileceği gibi kısmi rezolüsyon da gelişebilir. Proximale doğru sürekli gelişme gösterip sonrasında PTE'ye sebep olabilir. Klinik ve otopsi çalışmalarında PTE tanılı olgularda %90 oranında alt ekstremitede DVT kaynaklı olduğu gösterilmiştir. Ortopedik, pelvik, prostat cerrahileri sonrası sıklıkla iliyak ve proksimal femoral trombüs gelişirken; kardiyak pacemaker yerleştirme, santral venöz kateter takılması sonrası subklaviyan ven trombüsü görülür. Proksimal trombüste PTE riski yaklaşık %50 oranında görülmektedir. İzole baldır trombüsleri tedavi edilmediği durumda %25 oranında proximale doğru genişler. PTE riski akut dönemde (fibrinolitik aktivitenin tam olarak gelişmediği ve pıhtının henüz organize olmadığı dönem) en yüksek düzeyde olup, genellikle DVT gelişimi sonrası 3-7. günler arasında meydana gelmesi beklenir [20].

Pulmoner embolideki patofizyolojik değişiklikler temel olarak mekanik tıkanıklık ile bronko aktif ve vazoaaktif mediyatör salınımına bağlıdır. Büyük trombüsler ana pulmoner arter bifurkasyonu (eyer şeklinde emboli) ya da lobar dallara yerleşerek hemodinamik bozukluğa yol açarlar. Daha küçük boyutlarda

olduğunda ise periferik dalları etkileyerek plevral inflamasyon ve ağrıya neden olabilir. Damar yatağının tıkanması ile ölü boşluk ventilasyonu meydana gelir. Ayrıca pulmoner emboli ile ortaya çıkan trombosit degranülasyonu sonucunda prostoglandin, ketakolamin, serotonin ve histamin salınımı olur. Bunlar vazokonstriksiyon ve terminal bronşiollede bronkokonstrüksiyona yol açar. Sonuç olarak V/P dengesi bozulur, difüzyon azalır, şant gelişir ve hipoksemi gelişmesine neden olur. Bir süre sonra perfüzyonun azaldığı segmentte hipokarbi gelişir. Sürfaktan azalmasına bağlı olarak 24-48 saat içerisinde lineer atelektazi alanları meydana gelir. Olguların yaklaşık %10'unda küçük çaplı periferik arter dallarının tıkanması sonucu infarktüs gelişir. Bu oran kronik kardiyopulmoner hastalık öyküsü olanlarda periferik damar hasarı, anastamoz kaybı nedeniyle daha fazla olmasını beklenilir [20].

Ağır olgularda ölümün primer sebebi basınç yüküne bağlı RV yetmezliğidir. Pulmoner arter basıncı ancak pulmoner arter yatağının toplam kesit alanının %30-50'sinden fazlası tromboemboli ile tıkanırsa artar. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda vasküler yatağın anatomik tıkanıklık derecesi ile buna bağlı ölüm ve klinik kötüleşme arasında belirgin bir korelasyon gösterilememiştir. Anatomik obstrüksiyon yanı sıra tromboksan A2 ve serotonin salınımı ile meydana gelen vazokonstriksiyon, pulmoner vasküler dirençde artışa ve bununla orantılı olarak arteriyel kompliansta azalmaya sebep olur. RV basıncında artış ve volüm yükü ventrikül duvarında gerilmeyi artırır. RV kontraksiyon zamanı uzar. Birlikte nörohümorale aktivite ile inotropik ve kronotropik stimülasyonu başlatır. Sistemik vazokonstriksiyon da eklendiği bu kompensatuar mekanizmalar ile PAB artırılır, tıkalı damarlarda kan akımı artışı sağlanır, geçici olarak sistemik kan basıncı stabilizasyonu sağlanmaya çalışılır. Ancak bu kompensasyon süreci sınırlıdır. Bir süre sonra RV kontraksiyon süresi uzadığı için erken diyastolde septumda sol ventriküle (LV) doğru kayma görülür. Bu da LV dolumunda azalmaya, kardiyak output azalmasına, sonuç olarak sistemik hipotansiyon ve hemodinamik bozukluğa neden olur. Periferik kanda miyokard hasar belirteçlerinin artması, PTE'nin olumsuz bir sonucu olan RV iskemisini göstermek açısından önemlidir [21].

Damar yatağının %50'sinden fazlasının aniden tıkanacağı masif embolizm sonucu, pulmoner arter basıncının (PAB) kısa sürede 40 mmHg'nın üzerine çıkması

ile akut sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik disfonksiyonu ve kardiyovasküler kollaps (sistemik hipotansiyon, şok) gelişir [20] .

Embolik olay sonrasında fibrinolizis devreye girer. Rezolüsyon, rekanalizasyon ve/veya organizasyon gelişir. Rezolüsyonun büyük bir bölümü ilk iki gün içinde olur ve yaklaşık 4-8 haftalar içerisinde tamamlanır. Takiben komplet rezolüsyon olguların 1/3 - 2/3 ünde görülmektedir [22].

2.4. Risk Faktörleri

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; “1- Damar endotel hasarı, 2- Hiperkoagulabilite, 3- Staz” olarak, 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır. VTE olgularının %75’inde, bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır [23]. Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı olgularda gizli kanser ve trombofili olasılığı daha yüksektir [24]. Genetik ve kazanılmış faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir [25].

Majör cerrahi girişim, venöz tromboembolizme neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim, VTE riskini 4-22 kat kadar arttırabilir. Kalça ve diz operasyonları ile abdominal kanser cerrahileri en yüksek risk içeren ameliyatlardır[26].

Kısa süreli (bir hafta) immobilizasyon PTE riskini artırır [14]. Cerrahinin immobilizasyona yol açarak emboli riskini artırdığı iyi bilinmesine karşılık, dahili hastalıklardaki risk çoğunlukla ihmal edilmektedir. Cerrahi servislerinde yatan hastaların %40’ında, dahiliye servislerde yatan hastaların %20’sinde VTE geliştiği görülmektedir. Hastanedeki ölümlerin % 10’unun sebebi PTE’dir [27].

İnme geçiren hastalarda DVT riski %30-80 bulunmuştur. PTE riski ise %10 kadardır [16]. VTE oranı miyokard infarktüsü geçiren hastalarda %5-35, konjestif kalp yetersizliği (KKY) hastalarında %9-21 arasındadır [28]. Ejeksiyon fraksiyonu düştükçe emboli riski artar [29]. KOAH hastalarında, akut ataklarda %3,3-8,9 oranında PTE saptanmıştır [30].

Kanser hastalarında %4-28 oranında VTE saptanır [31]. Batın ve toraks kaynaklı kanserler ile beyin tümörlerinde risk daha yüksek beklenmektedir [32]. Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1,4-21,5

kat fazladır [33]. İmmüsupresif ya da sitotoksik kemoterapi alan hastalarda risk daha da artmaktadır[31].

Tablo 1. PTE risk faktörleri

Genetik Faktörler	Kazanılmış risk faktörleri
Aktive protein C rezistansı: (Faktör V Leiden)	Alt ekstremite kırığı
Protrombin G20210A mutasyonu	Kalça veya diz replasmanı
Protein C eksikliği	Majör cerrahi (Pelvik, vb.)
Protein S eksikliği	Majör travma
Antitrombin III eksikliği	Miyokard infarktüsü
Hiperhomosisteinemi	Spinal kord yaralanması
Faktör VIII artışı	İmmobilizasyon
Faktör VII eksikliği	Konjestif kalp yetmezliği
Konjenital disfibrinojenemi	Kemoterapi
Plazminojen eksikliği	Antifosfolipid sendromu
Faktör IX artış	Oral kontraseptif kullanımı
Östrojen tedavisi	
Kanser	
İnme	
Şişmanlık	
İleri yaş	
Gebelik/Lohusalık	
Santral venöz kateter	
Polisitemia vera	
Uzun süreli seyahat	
Nefrotik sendrom	

PTE riski, gebelikte beş kat artmıştır [34]. Özellikle 35 yaşın üzerinde, 3.trimesterde, post-partum dönemde, preeklampsi gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk daha da yüksektir [35]. Oral kontraseptif kullanımı da riski arttıran başka bir faktördür [14]. Düşük veya orta doz östrojen

içeren kombine preparatlarda risk daha azdır, sadece progesteron içerenlerde ise emboli riski saptanmamıştır [36]. Postmenapozal hormon replasman tedavisi PTE riskini 2-5 kat kadar artırır [36]. Risk yaşla birlikte ve obeziteyle artar. Hormon replasman tedavisinde östrojenin dozu arttıkça ve progesteron eklendikçe risk artar [37].

Antifosfolipid sendromu olgularının üçte birinde DVT ve %10'unda PTE saptanır [38]. Herediter trombofili, VTE olgularının yaklaşık %25-50'sinde bulunur [39]. Antitrombin III, protein C ve S eksiklikleri, homozigot faktör V Leiden mutasyonu VTE riskini artırır [39]. Protrombin G20210A mutasyonunun ve heterozigot faktör V Leiden mutasyonlarının da riski artırdığına dair bulgular mevcuttur [39].

Kalıtsal trombofili faktörlerinin toplumdaki prevalansı bölgesel farklar göstermektedir. Ülkemizde herediter trombofili ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda en sık rastlanan herediter faktörün faktör V Leiden mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının sağlıklı toplumda %2-12, PTE'li grupta ise %5-35 arasında değiştiği gösterilmiştir . Ayrıca faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de PTE'de anlamlı olduğu bulunmuştur. Hiperhomosisteinemi ise sağlıklı toplumda da yüksek olması nedeniyle ülkemizde anlamlı risk faktörü olarak saptanmamıştır [40].

Bazı hasta gruplarında trombofilinin özellikle araştırılması gerekmektedir[41]. Bu durumlar aşağıda belirtilmiştir

- Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan, tekrarlayan VTE atakları olanlarda,
- Ailesinde VTE öyküsü saptananlarda,
- Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremiteler, bacak içi venler) tromboz gelişenlerde,
- Tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlarda,
- Varfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda,
- Neonatal tromboz öyküsü olanlarda.

Trombofili araştırmasına faktör V Leiden, protrombin 20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikoru varlığı incelemeleri ile başlayıp, ardından daha az sıklıkta rastlanan antitrombin III, protein C ve protein S eksikliğini araştırmak uygun bir yaklaşımdır [42].

Tromboz sonrası akut dönemde protein C, protein S ve antitrombin düzeyleri tüketime bağı olarak azalacağından, bu eksikliklere yönelik testler akut evre geçtikten sonra (yaklaşık 3-6 hafta arasında) yapılması gerekmektedir.. Heparin kullananlarda antitrombin, oral antikoagülan kullananlarda protein C ve S ölçümleri yapılamaz. Faktör V Leiden ve protrombin 20210A mutasyonu araştırması her zaman yapılabilir.

2.5. Klinik

Semptom ve Bulgular

Özellikle dispne, göğüs ağrısı ve taşikardi ile başvuran, akciğer grafisi normal olan ve semptomları başka bir hastalık ile açıklanamayan hastalarda PTE 'den kuşkulandırılmalıdır. Klinik semptom ve bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına (tek/multipl), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, tekrarlayıcı olup olmadığına, rezolüsyon hızına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının kapasitesine bağı olarak değişim gösterebilmektedir [43]. Klinik bulgular semptom olmayan bir tablodan ani ölüme kadar olan geniş bir yelpaze içinde yer alabilir. Sık rastlanan dispne, göğüs ağrısı, taşipne ve taşikardi gibi semptomlar PTE 'ye özgü bulgular değildir. Hastanın semptomları, fizik muayene bulguları, laboratuvar testleri ile ayırıcı tanısı yapılarak, klinik olasılık belirlenip erken tedavi şansı elde edilebilir. PTE 'de gözlenen semptom ve bulgular Tablo 2'de gösterilmiştir

Tablo 2: PTE'de en sık rastlanan fiziksel belirti ve bulgular [44].

Semptomlar	Bulgular
Nefes darlığı	Taşipne(>20/dk)
Göğüs ağrısı	Taşikardi (>100/dk)
Hemoptizi	Raller
Çarpıntı	DVT bulguları
Terleme	Ateş (>38° C)
Bacaklarda ağrı, şişlik	Gallop ritmi
	P2 sertliği, S3-S4 duyulması
	Pulmoner odakta sistolik üfürüm
	Hipotansiyon
	Plevral frotman
	Homans bulgusu
	Her iki alt ekstremitte arasında çap farkı

Ani başlangıçlı dispne akut embolide sık görülen bir semptom olmasına rağmen, PIOPED'e (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) göre sonunda PTE tanısı kanıtlanmış hastaların %27'sinde ise dispne görülmediği vurgulanmıştır. Plöretik tarzda göğüs ağrısı hastaların %66'sında görülürken, hemoptizi daha az sıklıkta görülmektedir. Öksürük, bacakta şişlik ve bacak ağrısı gibi diğer semptomlar hastaların %50'sinden azında görülür. Ayrıca özellikle masif embolide ölüm hissi olabilir. Masif embolide sağ ventriküler iskemiye bağlı göğüs ağrısı tarif edilebilir. Olaydan birkaç saat sonra ateş yükselebilir ancak 38,3°C'yi geçmez ve birkaç gün sürebilir. Hemoptizi nadir görülmekte ve hiçbir zaman ilk bulgu değildir. Masif embolide sol sternal kenar boyunca sağ ventriküler vuru pulmoner kapak kapanma sesinde sertleşme gibi sağ ventrikül yüklenmesi veya yetmezliği bulguları olabilir. Eğer sağ ventriküler yetmezlik gelişmiş ise S2 'de sabit şiddetlenme, S3 ve/veya S4, boyunda venöz dolgunluk ve siyanoz olabilir [45]. Semptom ve bulguların görülme sıklıkları ile ilgili veriler Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: PTE'de semptom ve bulguların görülme sıklığı (%) [46].

Septom/bulgu	Masif PTE	Submasif PTE	Altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olmayanlarda PTE
Dispne	85	82	73
Plöretik göğüs ağrısı	64	85	66
Öksürük	53	52	37
Hemoptizi	23	40	3
Taşipne	95	87	70
Taşikardi	48	38	30
P2'de şiddetlenme	58	45	23
Raller	57	60	51
Flebit	36	26	11

Pıhtı distalden proksimale doğru büyür. Trombüs vende sınırlı kaldığı sürece, embolizasyon riski düşüktür. Popliteal venlerden yukarıya uzanan ve özellikle hızlı büyüyen trombüs oluşumu pulmoner emboli için yüksek risk oluşturmaktadır [47].

DVT'nin sık görülen semptom ve bulguları şişlik, ağrı, kızarıklık ve ısı artışıdır. Homans bulgusu (diz fleksiyonu ve ayak bileği dorsofleksiyonu ile baldır ağrısı), Moses bulgusu (tibia'ya bası ile baldırda ağrı). Klinik olarak DVT bulguları vakaların %50'sinde bulunmaktadır [45]. Fizik muayenede tromboze olan ven palpe edilebilir, sıcaklık artışı ve süperfisyal venlerde dilatasyon olabilir. Muskuloskeletal ağrı, sellulit ve venöz yetmezlik gibi durumlarda oluşabilir [48].

Pulmoner embolide klinik tablolar [44].

1. Masif,
2. Submasif
3. Non-masif olarak sınıflandırılır

Masif emboli: Hipotansiyon, şok veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği bulguları mevcuttur. Pulmoner damar yatağının %50 veya daha fazlası tıkanığında ani başlayan nefes darlığı ile birlikte hipotansiyon, şok tablosu gelişir. Siyanoz, apati, oligüri, mental konfüzyon saptanabilir.

Submasif emboli: Normal sistemik kan basıncına karşılık ekokardiyografide (EKO) sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları (dilatasyon, hipokinezi) bulunur.

Non-masif emboli: Sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal olarak bulunur.

Pulmoner Tromboemboli Ayırıcı Tanısı

Pulmoner tromboembolinin kesin tanısını koymak her zaman kolay olmayabilir ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken oldukça fazla sayıda hastalık vardır [18]. Bunlardan başlıcaları:

1. Miyokard infarktüsü
2. Pnömoni/plörezi
3. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut alevlenmesi
4. Aort diseksiyonu
5. Pnömotoraks
6. Konjestif kalp yetmezliği
7. Kardiyomyopati
8. Primer pulmoner hipertansiyon
9. Bronşiyal astım
10. Perikardit, perikard tamponadı
11. intratorasik kanser

2.6. Klinik Skorlamalar

Pulmoner tromboembolinin tanısı için ilk basamak klinik şüphe ile başlar. Ani gelişen ve başka nedene bağlanamayan nefes darlığı, plöretik göğüs ağrısı ve taşipne şikayeti ile başvuran hastalarda PTE 'den şüphe duymak gerekmektedir. Semptomlar, klinik bulgular ve laboratuvar tetkikleri PTE tanısı konulmasında veya ekarte edilmesinde yeterli olamamaktadır. PTE şüphesinde hangi olgularda ileri incelemenin gerektiğinin belirlenmesinde yardımcı olacak sınıflamalara ihtiyaç duyulmuştur. PTE ön tanılı olguların klinik bulgularının tanı değeri ve ileri incelemeye yönlendirmedeki önemi, büyük bir prospektif çalışma ile gösterilmiştir [49].

Wells ve arkadaşları 1998 yılındaki ilk çalışmalarında hastaları semptomlar, risk faktörleri ve fizik muayene bulgularına dayanarak, pulmoner emboli olasılığı açısından düşük, orta ve yüksek olasılık olarak gruplandırarak bir algoritma

geliştirmişler [50]. Ardışık olarak yatan veya ayakta pulmoner emboli olasılığı olan 1239 hastada bu algoritma uygulanmıştır. Düşük, orta ve yüksek olasılık olarak gruplandıklarında sırasıyla PTE oranları %3.4, %27.8 ve %78.4 olarak saptanmış [50]. Wells ve arkadaşlarının geliştirdikleri bu algoritma pulmoner emboli olasılığını tahmin etmede çok önemli bir gelişmeydi. Fakat bu algoritmayı kısıtlayan önemli bir problem kolay hatırlanamaması ve uygulamanın kolay olmamasıydı. Wells ve arkadaşları daha sonra 2000 yılında pulmoner emboli olasılığını daha rahat tahmin edebilmek için yeni bir skorlama geliştirmişler. (tablo 4)PTE olasılığı bulunan yatan ve ayakta 1260 hastayı içeren çalışmada 40 değişken potansiyel risk faktörü olarak ele alınmıştır. Sadece 7 değişken PTE ile ilişkili bulunmuştur. Bu değişkenlere 1-3 arasında puanlar verilerek Wells skorlaması oluşturulmuştur. Skor <2 ise düşük olasılık, 2-6 ise orta olasılık >6 ise yüksek olasılık olarak değerlendirilmiştir (Trikotomize (3 seviyeli) Wells skorlaması). Yüksek olasılık grubundakilerin %50 'sine, orta olasılık grubundakilerin %18,8 'ine, düşük olasılık grubundakilerin %2 'sine PTE tanısı konulmuştur. Wells ve arkadaşları bu skorlamayı daha basite indirgemek için PTE klinik olasılığı zayıf ve PTE klinik olasılığı kuvvetli olarak iki kategoriye ayırmışlar. Skor ≤ 4 ise PTE klinik olasılığı zayıf (unlikely), skor >4 ise PTE klinik olasılığı kuvvetli (likely) olarak gruplandırmışlar (Dikotomize (2 seviyeli) Wells skorlaması)

Tablo 4: Wells (Canadian) pulmoner tromboemboli klinik olasılık skorlamasının orijinal ve basitleştirilmiş versiyonu [21]

Wells Kuralı	Orijinal versiyon	Basitleştirilmiş versiyon
Önceki PTE veya DVT öyküsü	1.5	1
Kalp hızı \geq 100	1.5	1
4 hf içerisinde cerrahi ya da immobilizasyon öyküsü	1.5	1
Hemoptizi	1	1
Aktif kanser	1	1
DVT klinik bulguları	3	1
PTE dışında daha muhtemel alternatif tanı olmaması	3	1
Klinik Olasılık		
3 Seviyeli skorlama		
Düşük	0-1	yok
Orta	2-6	yok
Yüksek	\geq 7	yok
2 Seviyeli skorlama		
PTE muhtemel değil	0-4	0-1
PTE muhtemel	\geq 5	\geq 2

Geneva skoru, acil serviste PTE ön tanısı düşünülen 1090 hastayla yapılan bir çalışmadan elde edilmiştir. Bu çalışmada Wicki ve arkadaşları acil servise PTE ön tanısıyla başvuran 1090 olguda yaş, risk faktörleri, radyoloji ve arteriyel kan gazı bulgularını değerlendirerek yeni bir klinik olasılık sınıflaması oluşturmuşlar. Buna göre yüksek olasılık grubunun %81 'inde, orta olasılık grubunun %38 'inde ve düşük olasılık grubunun %10' unda PTE saptamıştır.Yedi değişken PTE ile ilişkili bulunmuş Bu klinik olasılık sınıflaması Geneva klinik skorlaması olarak adlandırılmıştır [11].

Geneva skorlaması gaz değişimi ve radyografik bilgi gerektiren yedi değişkenden oluşmaktaydı. Pnömoni ve Kronik Obstrüktif Akciğer hastalığı (KOAH) gibi hastalıklarda PTE 'dekine benzer radyolojik ve arteriyel kan gazları (AKG) değişiklikleri görülebilmektedir. Son olarak gaz değişimi ve radyografik bilgi gerektirmeyen sekiz değişkenli revize geneva skorlaması onaylanmış ve yayınlanmıştır [51]. Modifiye geneva skorlaması ve basitleştirilmiş versiyonu Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Modifiye geneva skorlamasının orijinal ve basitleştirilmiş versiyonu [21]

Revize Geneva Skoru	Orijinal versiyon	Basitleştirilmiş versiyon
Önceki PTE veya DVT öyküsü	3	1
Kalp hızı 75-94 /dk ≥95 /dk	3 5	1 2
Bir aya içerisinde cerrahi ya da kırık öyküsü	2	1
Hemoptizi	2	1
Aktif kanser	2	1
Tek taraflı alt ekstremitte ağrısı	3	1
Alt ekstremitede derin ven trombozuna bağlı tek taraflı şişlik ve ağrı	4	1
Yaş ≥65	1	1
Klinik Olasılık		
3 Seviyeli skorlama		
Düşük	0-3	0-1
Orta	4-10	2-4
Yüksek	≥11	≥5
2 Seviyeli skorlama		
PTE muhtemel değil	0-5	0-2
PTE muhtemel	≥6	≥3

Her iki klinik risk skorlaması benzer değişkenlerideğerlendiriyor gibi görünse de wells skorlamasındakullanılan alternatif tanının PTE'den daha az olası olmasımaddesi klinisyenler arası yenilenebilirliği azaltmaktadır [52]. Orijinal versiyonların tekrar gözden geçirilmesisonucunda hem Wells hem de Geneva risk skorlama kuralları basitleştirilerek acil şartlarda daha kolay uygulanabilen ve hesaplama yanlışlarını minimuma indiren versiyonlar geliştirilmiştir. Bu yeni basitleştirilmiş versiyonlarda önceki orjinal versiyonlardan farklı olarak değerlendirilen değişkenlere farklı ağırlıkta puan vermek yerine her değişkene eşit puan verilmiştir (tablo 4,5).

Hollanda'da temmuz2008 ve kasım 2009 tarihleri arasında 7 hastahanedeki akut PTE şüphesi olan 807 hasta üzerinde yapılan prospektif çalışma ile dört klinik skorlama incelenmiştir. Bu çalışmayla dört klinik skorun kendi aralarında karşılaştırılması ve D-dimer sonucu ile kombine edilerek başarı-başarısızlıkları araştırılmıştır. Bu çalışmada akut pteprevelansı %23 idi.Normal D-dimer sonucu ile 4 klinik skorlama birleştirildiğinde %22 ile %24 arasında değişen benzer oranlarda PTE'yi dışladı.Bu çalışma ile 4 klinik skorda normal D-dimer sonucu ile birlikte akut PTE nin dışlanması için benzer performans gösterdi.Bu olası doğrulama, basitleştirilmiş puanların klinik uygulamada kullanılabileceğini gösterir [53].

Klinik risk skorlamaları standartize edilmiş, basitleştirilmiş, kolay uygulanabilen, geçerlilikleri birçok klinik araştırmayla doğrulanan, tekrarlanabilir ve klinisyenlere belirli bir hastalığın tanısını koymada, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde veya prognozun belirlenmesinde faydalı olan araçlardır. Akut PTE tanısında klinik risk skorlamaları güvenle kullanılabilir. Unutulmamalıdır ki akut PTE tanısının konulmasında tercih edilen tanısal modalitenin yanı sıra (BT anjiyografi, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, alteksremite venöz Doppler ultrasonografi) test öncesi klinik olasılığın belirlenmesi de önemlidir. Klinik risk skorlamalarının kullanımının yaygınlaşması ve günlük pratikte daha fazla tercih edilmesiyle akut PTE şüphesi taşıyan hastalarda hem tanı koyma oranı artacak hem de gereksiz yere pahalı, invaziv ve zaman kaybına yol açacak testlerin yapılması önlenmesinde büyük fayda sağlayacaktır. Tüm rehberlerde (ATS,ERS,Toraks) klinik risk skorlamalarının D-Dimer düzeyi ile kombine edilerek kullanılması önerilmektedir. Böylece PTE daha güvenilir bir şekilde ekarte edilmektedir.

2.7. Tanı

PTE tanısı günümüz koşullarında gelişmiş imkanlara rağmen tanısı güç bir hastalık olmaya devam etmektedir. Pulmoner tromboembolizm tanısı için öncelikle hastalıktan kuşku edilmesi gerekir. PTE'de hikaye, klinik ve fizik muayene bulguları özgün değildir. Akciğer grafisi, elektrokardiyogram (EKG), EKO ve laboratuvar tetkiklerin tanıya katkısı olmakla beraber kesin tanı için yeterlidir. Bu nedenle kesin tanı sıklıkla görüntüleme yöntemlerine dayanmaktadır.

Akciğer grafisi

Çeşitli radyolojik bulgular tanımlanmasına rağmen hiçbir PTE'ye spesifik olmadığından akciğer radyolojisi tanı koydurucu değildir. Yaşamı tehdit eden embolilerde bile hiçbir radyolojik bulgu olmayabileceği gibi akciğer grafisinin ayırıcı tanının yapılmasına ve sintigrafik bulguların değerlendirilmesine katkısı büyüktür. Akciğer grafisinin esas rolü PTE yi taklit edebilen pnömotoraks, pnömoni gibi nedenleri dışlamaktır. PTE tanısı pulmoner anjografi ile doğrulanmış hastaların %12 sinde göğüs grafisinde patoloji saptanmamıştır [54]. Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE'li hastaların yaklaşık %20'sinde akciğer grafisi normal olabilmektedir. Radyolojik bulgular emboli alanının genişliğine, altta yatan kronik kardiyopulmoner hastalığın varlığına ve infarktüs gelişip gelişmemesine bağlı olarak değişebilmektedir. İnfarkt olmayan embolilerde; hacim kaybı, pulmoner arter değişiklikleri, kardiyak değişiklikler, lineer atelektazi görülebilirken infarkt olması durumunda parankimal opasite, hacim kaybı ve plevral efüzyon görülebilir.

Hampton hörgücü; pulmoner infarktüsün klasik radyolojik bir bulgusudur. Tabanı plevraya oturan, tepesi akciğer hiluslarına doğru uzanan, üçgen veya koni şeklinde olabilen yoğunluk artışıdır. Emboli atağıyla ,opasitenin oluşumu arasındaki süre 10-12 saatten günlere kadar değişebilmektedir. En yaygın sağ alt lob bazalinde, çoğu kez de kostofrenik sulkusta yerleşir. Vakaların çoğunda bir veya iki segment tutulmuştur. Ancak nadiren bir lobun tamamı veya büyük kısmı da tutulabilir. Tipik olarak embolinin oluşmasından 24 saat sonra görülür. Özellikle hava bronkogramının yokluğu ve rezolüsyon farklılığı pnömonik konsolidasyondan ayırt edici özellikleridir.

PTE'ye bağlı alt loblardaki volüm kaybı, radyolojik olarak diyafragma yükselmesi, major fissürün alta inmesi veya ikisinin birlikte bulunması şeklinde kendini gösterir. İnfarktüs ve atelektazi volüm kaybının önemli nedenleridir.

Fleischner işareti; ana pulmoner arter genişlemesinin görünümü olarak bilinir. Bu bulgu daha çok seri filmlerle saptanabilir. Seri grafilerle etkilenen arterin genişliğinin giderek artması ve buna periferik oligeminin eşlik etmesi masif PTE için anlamlıdır. Genişlemiş bölgenin distalinde damar kollapsına bağlı ani kesilme görülebilir. PTE şüphesi ile pulmoner anjiografi yapılan 1063 olgulu bir çalışmada

santral pulmoner arterdeki genişlemenin PTE tanısındaki özgüllüğü %80, duyarlılığı %20 olarak bulunmuştur[54].

Akciğer grafisi bulguları sıklık sırasına göre [55];

- 1- Çizgisel atelektazi (subsegmental) veya parankimal anormalilikler (%68)
- 2-Plevral sıvı (%48)
- 3-Plevral tabanlı yoğunluk artımı (Hampton hörgücü) (%35)
- 4-Diyafragma yükselmesi (%24)
- 5-Azalmış pulmoner damarlanma (%21)
- 6-Santral pulmoner damarlarda genişleme (%15) (Fleischner bulgusu)
- 7-Kalp boyutlarında büyüme (%12)
- 8-Bölgesel oligemi (Westermark bulgusu) (%7)
- 9-Pulmoner ödem (%4).
- 10-Genişlemiş sağ desenden pulmoner arter görüntüsü (Palla işareti)

Elektrokardiyogram (EKG)

PTE'de en sık görülen anomaliler taşikardi ve nonspesifik ST-T dalga anomalileridir. EKG bulguları PTE'ye spesifik olmayıp daha çok perikardit, MI gibi ayırıcı tanıda yer alan durumların dışlanmasında yardımcıdır. Submasif ve masif PTE olgularında akut RV yüklenmesi ve iskemiye yönelik EKGbulgularına sık rastlanılır [55].

PTE'li hastada saptanabilecek EKG bulguları[56]

- 1-Sinüs taşikardisi
- 2-Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3)
- 3-DIII ve aVF de Q dalgası
- 4-V1'de QR
- 5-Sağ aks sapması
- 6-Sağ ventrikül yüklenme bulguları
- *V1-V4'te T dalgasında negatifleşme
- *V5'te S dalgası
- *Sağ dal bloğu
- *V4-6'da ST çökmesi
- *V1, aVR, DIII'te ST yükselmesi

Ekokardiyografi

PTE olgularının en az %25'inde EKO ile RV disfonksiyonu bulguları saptanmaktadır ve bu hastalarda genel ve hastane içi mortalite oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Tanı anında EKO ile sistolik pulmoner arter basıncı (PABs) 50 mmHg üzerinde tespit edilen hastalarda persistan PHT ve RV disfonksiyonu gelişme riski 3 kat artmıştır [57].

Akut PTE'de RV'de bölgesel duvar hareket bozukluğu vardır. Orta serbest duvar akinezisi görülürken apikal segment hareketleri korunur. Primer PHT'da ise tüm bölgelerde anormal duvar hareketleri izlenebilir. EKO'da diastol sonu RV/LV oranının >0.9 olması mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmektedir [56]. Diğer taraftan EKO şok nedeninin ayırıcı tanısında; perikardiyal tamponad, akut kapak disfonksiyonu, şiddetli global ya da bölgesel LV disfonksiyonu, aort diseksiyonu, hipovolemi gibi durumları saptayarak ayırıcı tanı açısından yardımcı olur [21].

PTE'de EKO bulguları [58] .

- 1-Pulmoner arteriyel hipertansiyon
- 2-Sağ ventrikül dilatasyonu
- 3-Patent foramen ovale yolu ile sağdan sola sant
- 4-Sağ boşluklarda ve pulmoner arterde trombüs görülmesi (nadir)
- 5-Vena kava inferiorda genişleme ve inspiratuar kollaps kaybı
- 6-Triküspit yetmezliği akım hızının artması (normal: 2-2.5 m/sn),
- 7-Orta veya ciddi derecede triküspit yetmezliği
- 8-Pulmoner arterde dilatasyon
- 9-İnterventriküler septumda düzleşme ve paradoksal hareket
- 10-Sağ ventrikülde segmenter duvar hareket bozukluğu
- 11-Sol ventrikül diyastolik doluş azalması

Arter kan gazları (AKG)

Arter kan gazı ölçümlerinde PTE hastalarında genellikle hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz beklenir. Alveolo-arteriyel oksijen gradienti artış gösterebilir. Bununla birlikte hastaların %20'sinde AKG ve gradient normal olabilir. Hipoksemi ve solunumsal alkaloz, pnömoni, sepsis, gebelik, akciğer ödemi gibi

durumlarda da görülebilir. Bu açıdan bakıldığında AKG'nin tanısal katkısı azalmaktadır. Ancak prognostik açıdan önemlidir. Arteriyel oksijen saturasyonu (SaO₂) %95 ve üzerinde ise mortalite daha düşüktür [56].

D-dimer

D- dimer spesifik fibrin yıkım ürünüdür. PTE olgularında D-Dimer düzeyi 8 kata kadar artabilmektedir. D-dimer düzeyinin PTE'yi saptamada ki duyarlılığı 500ng/ml üzerinde %97-100 olarak bildirilmektedir. D- dimer testleri %35-45 düzeyinde düşük bir özgüllük oranına sahiptir [59].

Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır infeksiyonlar, SLE, gebelik vb. durumlarda da test pozitif bulunabilir. D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin şekilde yüksektir. Kantitatif ölçüm için ELISA ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) yöntemleri, kalitatif ölçümler için Mikrolateks, "Red cell" aglütinasyon (SimpliRED) ve klasik Lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır. Bu testler arasında klasik Lateks aglütinasyon testi ve Red cell aglütinasyon testi (SimpliRED) en az duyarlı, ELISA ve Turbidimetrik test ise en duyarlı olanlardır. D-dimer negatifliği özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PTE'nin dışlanmasında kullanılır [44]. Normal serum D-dimer düzeyi, yüksek klinik olasılıklı hastalarda PTE'yi dışlatamaz. Çünkü yüksek klinik olasılığa sahip hastaların %15'inden fazlasında PTE ekarte edilememektedir. D-dimer testi ve klinik olasılığın birlikte değerlendirilmesinin objektif görüntüleme yöntemlerine olan ihtiyacı %15-47 oranında azaltabileceği bildirilmektedir [60]. Hastanede yatan, yaşlı ve komorbiditesi bulunan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşük olduğu için bu hastalarda kullanımı önerilmemektedir. PTE yönünden yüksek riskli gruplarda (kanser, yoğun bakım hastası, ileri yaş hastanede yatanlarda) düşük serum D-dimer düzeyi, PTE'yi tek başına dışlayamaz (Negatif prediktif değeri < %80) [44].

Kardiyak troponin T (cTnT)

Kardiyak kaslara spesifik bir enzimdir. Masif pulmoner emboliye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen sağ ventrikülde dilatasyonu ve sağ ventrikülün

(RV) oksijen ihtiyacında artış gösterir. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta sağ ventrikül kaslarında mikroinfarktüsler oluşabilir. Bu alanlardan troponin salınımı artarır. Artmış serum troponin düzeyi RV disfonksiyonunu gösterir. Bazı hastalarda kardiyak troponin salınımı 6-12 saat kadar gecikebilir. PTE'ye bağlı troponin artışı 40 saat içinde normale döner. cTnT'nin artmış olması erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur [60].

Natriüretik Peptidler

Beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NTproBNP), yüksek ventrikül dolma basıncı olması halinde ventrikül kaslarındaki hücrelerden salınır. RV kas liflerinde gerilme, miyokardiyal hipoksi olması durumunda salgılanan BNP miktarı artabilir [56]. 2213 hemodinamik olarak stabil hastayı kapsayan bir çalışmada BNP testinin duyarlılığı %60, özgüllüğü %62 olarak bulunmuştur [61].

Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

Pulmoner tromboembolizm en sık sebebi ;bacak ve pelvik venlerden kopup gelen trombüslendir. Klasik venografi kullanılarak yapılan çalışmalarda, PTE olduğu kanıtlanmış hastalarda derin ven trombozlarının %60 civarında proksimalde, %20 civarında ise distal venlerde yer aldığı ve bu olguların yaklaşık %50'sinin asemptomatik olduğu saptanmıştır [2]. Pulmoner tromboembolizm kuşkulu hastada, alt ekstremitte ultrasonografisinin pozitif bulunması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını sağlar. Derin ven trombozu araştırmak için en sık kullanılan teknikler arasında alt ekstremitelerin venöz kompresyon ultrasonografisi, iki yönlü ve renkli doppler ultrasonografi (USG) yer alır [44]. Günümüzde DVT şüphesi olan hastalarda, ilk sırada yapılması gereken görüntüleme yöntemi kompresyon ultrasonografisi (KUS)'dir. Kompresyon ultrasonografisinin proksimal DVT için duyarlılığı %95, özgüllüğü ise %98 civarında olduğu tahmin edilmektedir [62]. Derin ven trombozu ile ilgili klinik bulguların varlığında, kompresyon USG'si ile proksimal trombüs tanı şansı artmaktadır. Ultrasonografisi tanısız olmayan, ancak PTE kuşkusu olup kanıtlanamayan olgularda, seri ultrasonografik izlem (7 ve 14. günlerde) önerilir.

Tedavi edilmeyen distal trombüs, proksimale doğru büyüyeceğinden dolayı ultrasonografinin en azından bir hafta sonra tekrarı, yöntemin tanı değerini arttırmaktadır [63].

Rezidüel trombüslerin nüks sıklığı ile ilişkili olmaları nedeniyle, sekonder profilaksi sürecinin bitiminde ultrasonografi ile rezidüel trombüslerin varlığının araştırılması, sekonder profilaksi süresinin belirlenmesinde yardımcı olacaktır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

Manyetik rezonans görüntüleme tekniği ile gadolinum kullanılarak anjiyografik görüntüleme elde edilerek pulmoner arterlerdeki trombüs doğrudan görüntülenebilir. Kontrast madde alerjisi veya renal bozukluğu olanlarda CTPA'ya alternatif olarak kullanılabilir. Pelvis içi damarlarda ve vena kava inferiordaki trombüslerin saptanmasında faydalı olabilir. İyonize radyasyon riski olmadığından gebelerde kullanılabilir [56].

PTE tanısında MR anjiyografi yöntemini inceleyen PIOPED-III çalışmasında, değişik merkezler arasında ortalama olarak hastaların yaklaşık %25'inde bu yöntem teknik açıda yetersiz olarak saptanmıştır[64].

Akciğer Sintigrafisi

Akciğer sintigrafisinin PTE tanısında kullanımı önceleri daha yaygınken multidedektör CTPA kullanımı ile kullanım sıklığı giderek azalmıştır. Kontrast madde verilemeyen hastalarda, hastanede CTPA bulunmaması halinde ya da klinik olasılığı yüksek hastalarda CTPA'nın tanısal olmaması halinde sintigrafiye başvurulabilir.

Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterdeki perfüzyon defektlerini göstermede duyarlıdır. Ancak amfizem, bronşektazi, pnömoni, fibrozis, , plörezi, pömotoraks, diafram yüksekliği gibi birçok durum da perfüzyon defektlerine neden olabildiği için özgün bir yöntem değildir. Bu gibi durumlarda ek olarak ventilasyon sintigrafisine başvurulur. Ya da ventilasyon sintigrafisi çekilemediğidurumlarda perfüzyon sintigrafisi, akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilir. Böylece perfüzyonun olmadığı bu alanlarda ventilasyon defekti olduğu da gösterilerek perfüzyon sintigrafisinin özgüllüğü artırılır [56].

V/P sintigrafisi yorumlanırken perfüzyon defektinin boyuna, ventilasyon ile perfüzyon defektlerinin ilişkisine bakılır. Segment arterinin beslediği alanın %75'inden fazlasını tutan lezyona 'büyük segmenter perfüzyon defekti', %75- %25 arası tutan lezyona 'orta segmenter perfüzyon defekti', %25'ten azını tutan lezyona 'küçük segmenter perfüzyon defekti' denir.

Uyumsuz (mismatch) defekt: Perfüzyonun bozulduğu ancak ventilasyonun korunduğu görünümüdür. Öncelikle PTE lehine yorumlanır.

Uyumlu (match) defekt: Hem ventilasyonun hem perfüzyonun bozulduğu durumlardır. Çoğunlukla parankimal akciğer hastalıklarında görülür [65] .

Sintigrafik değerlendirmede en sık yenilenmiş PIOPED kriterleri kullanılmaktadır [56]. Bunun dışında PIOPED-II, PISAPED (Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis), modifiye PIOPED-II, EANM kriterleri gibi birçok değerlendirme yöntemi mevcuttur.

Sintigrafik değerlendirme(yenilenmiş PIOPED kriterleri)

Yüksek olasılık

- Eşlik eden ventilasyon kaybı veya akciğer grafi bulgusu olmadan; ≥ 2 büyük segmental perfüzyon kaybı veya,
- Bir büyük segmental (segmentin %75'i) ve >2 orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı veya,
- Dörtten fazla orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı .

Orta olasılık

- Eşlik eden ventilasyon kaybı veya akciğer grafi bulgusu olmadan; 1 orta ve <2 segmental perfüzyon kaybı veya,
- Alt akciğer zonunda akciğer grafisinde opasite ile birlikte V/Q kaybı, veya küçük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/Q kaybı veya,
- Normal, yüksek, düşük olasılıklı olarak sınıflanamayan bulgular.

Düşük olasılık

• Normal akciğer grafisi ile birlikte çok sayıda uyumlu V/Q kaybı olması, veya üst ve orta akciğer zonunda akciğer grafisinde opasite olması ile birlikte V/Q kaybı olması veya,

• Büyük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/Q kaybı olması, veya herhangi bir perfüzyon kaybının daha büyük akciğer grafi bulgusu ile birlikte olması veya,

• Perfüzyon kaybı olan alanların normal doku ile çevrilmiş olması, veya normal akciğer grafisi ile birlikte çok sayıda küçük perfüzyon defektinin olması veya,

• Nonsegmental perfüzyon kayıpları.

Normal

• Perfüzyon kaybı saptanmaması.

Pulmoner Anjiyografi

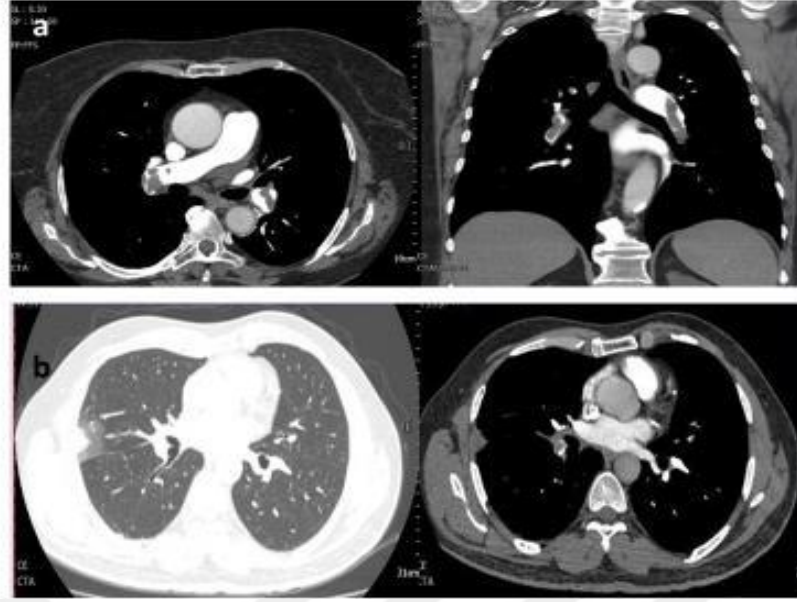
Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, PTE'de kesin tanı sağlayan, altın standart test olarak kabul edilir. Ancak selektif pulmoner anjiyografi bile subsegmental arterlerdeki trombüsler için tanısız olmayabilir [66]. Konvansiyonel anjiyografide mortalite oranı %0,5, majör morbidite oranı %1 civarındadır [6].

Yüksek klinik olasılıklı hastalarda noninvazif tanı yöntemleriyle PTE tanısının dışlanamadığı olgularda endikedir. Ayrıca kateter ve cerrahi embolektomi öncesi, trombüs yaygınlığının gösterilmesi amacıyla da yapılması önerilir[56]

Kompüterize Tomografi Pulmoner Anjiyografi (CTPA)

Akut PTE saptanmasında CTPA'nın pulmoner anjiyografi kadar iyi performans sergilediği gösterilmiştir. Hızlılığı, güvenliği ve doğruluk derecesi göz önünde bulundurulduğunda PTE tanısında standart tetkik olarak yerini almıştır. Tanıda CTPA etkinliği, etkilenen arter ve trombüsün boyutuna bağlı olarak değişmektedir. Lümen içi dolmuş defekt şeklinde, kontrast madde ile çevrili santral veya periferik yerleşimli trombüs görülmesi ile tanı koydurur.

CTPA tek bir soluk tutulması ile pulmoner arterlerin dinamik kontrastlı incelenmesini sağlar. Bu yöntemle ancak santral pulmoner damarlar (ikinci-dörtüncü dallanmalar) sağlıklı olarak görüntülenebilir. Segment düzeyinin periferindeki tıkanmalarda yöntem duyarsız olabilmektedir. Yöntemin lobar ve segmenter emboliler için duyarlılığı çok sayıda çalışmada %64-100 (ortalama % 95.5), özgüllüğü %89- 100 (ortalama % 97.6) olarak bildirilmiştir. Subsegmenter ve daha periferik embolilerde duyarlılığı % 36 'ya kadar düşmektedir. CTPA 'nın normal bulunması izole subsegmental pulmoner emboliyi ekarte edememektedir [67]. PTE tanısı için çekilece CTPA'da kontrast madde belli bir protokol ile ve dinamik olarak uygulanmalıdır. CTPA pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Dedektör sayısı arttıkça (≥ 4) CTPA'nın subsegment ve daha periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar. Çok dedektörlü CTPA ile yapılan PIOPED II çalışmasında düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda yöntemin negatif prediktif değeri sırasıyla %96 ve %89 bulunmuştur. Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı PTE kuşkulu hastalarda ise ancak %60 olarak saptanmıştır [68]. BT anjiyografi ile akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda BT anjiyografinin daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır [44]. Yine bu tekniğin sintigrafiye göre önemli bir avantajı vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir. Bu da ayırıcı tanı açısından çok önemlidir [69].



Resim 1 :a) Aksiyal ve koronal kesitlerde sağ ve sol ana pulmoner arterlerde emboli görünümü **b)** Emboli ile tıkanan pulmoner arter dalının distalinde görülen periferik infarkt alanı (Literatür Olguları)

Kontrastlı çekim için kreatinin değerleri göz önünde bulundurulmalıdır. Kreatinin klirensi 50ml/dk altında olanlarda tercih edilmemelidir. Kreatinin seviyesi 1.1mg/dl üzerinde olanlarda işlem öncesi ve sonrasında intravenöz hidrasyon yapılması ve iki gün boyunca 2x600mg/gün asetilsistein verilmesi kontrast nefropatisi sıklığını azaltabilir [56].

CTPA aynı zamanda hemodinamik durum ve RV fonksiyonları ile ilgili öngörü sağlamaktadır. Embolinin proksimal lokalizasyonu, kontrast maddenin hepatik venlere geri dönmesi, RV kısa aksının LV kısa aksına oranı, 30 günlük mortalite açısından en iyi CTPA belirleyicileri gibi görülmektedir.

Pulmoner arter obstrüksiyonu sonucunda RV ard yükü ve basıncı artar. Bu durum septumda LV'ye doğru deviasyona, LV'de diastolik yetmezliğe, sonuç olarak LV sistolik fonksiyon bozukluğu ve kardiyojenik şoka yol açar. RV disfonksiyonunu gösteren CTPA bulguları RV/LV kısa aksları oranının >1 olması ve septumun sola deviye olmasıdır. Septum deviasyonunun RV disfonksiyonunu göstermede spesifitesi %100 olmakla birlikte sensitivitesi %26 ile oldukça düşüktür [70].

Son yıllarda CTPA sırasında aynı protokolün bir parçası olarak yapılan BT venografi çekimleri ile alt ekstremitte proksimal venlerinin incelenmesi

sağlanmaktadır. Bu işlem hastaya ek kontrast madde verilmesini ve hastanın daha yüksek radyasyona maruz kalmasını gerektirir. BT venografi ile iliak ven ve vena kava inferior da görüntülenebilmektedir. PIOPED II çalışmasında çok dedektörlü CTPA'nın PTE tanısı için duyarlılığı %83 iken, BT venografi ile bu oranın %93 'e kadar yükseldiği bulunmuştur [68].

2.8. Tanı Algoritmaları

1. Acil polikliniğine ayaktan başvuran PTE kuşkulu stabil (hipotansiyon/Şok olmayan) hastalarda tanı;

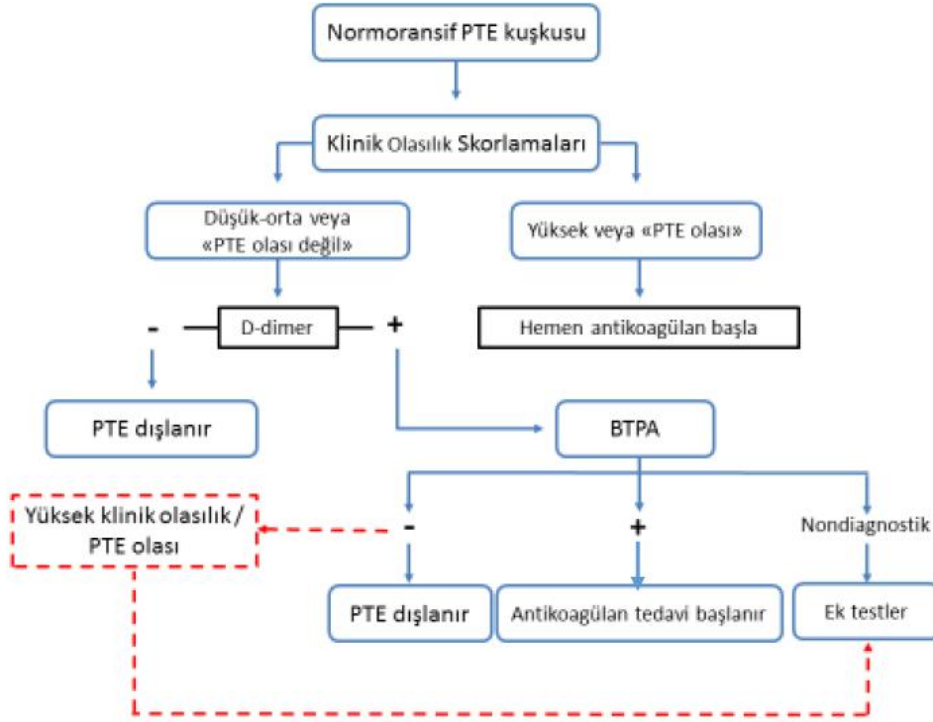
* Pulmoner emboliyi düşündüren semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalardaki PTE prevalansı yaklaşık %30 civarındadır .Bu nedenli algoritmik yaklaşımda ilk aşama PTE tanısının dışlanması ve gereksiz tanısal testler yapılmasının önlenmesi olmalıdır.

* Klinik skorlamalar ve D-dimer testi kombinasyonu kullanarak PTE'yi dışlama stratejisinin genç ve ek hastalığı olmayanlarda güvenilirliği daha yüksektir. Son yıllarda cerrahi geçiren hastalar hariç; yaşlılarda, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kalp yetersizliği ve malignitesi bulunan PTE kuşkulu hastalarda da güvenli olarak kullanılabilir.

* Düşük-orta klinik olasılık ve negatif D-dimer testi ile hastaların %30'unda ileri görüntüleme yöntemlerine gerek duyulmadan PTE dışlanır. Bu hastalarda yapılan izlem sonucunda üç aylık tromboemboli riski %1'in altında bulunmuştur.

* Mevcut algorithmada D-dimer incelemesinin ELİSA yöntemi ile yapılması önerilmektedir. CTPA sonucunun nondiagnostik olması halinde (teknik yetersizlik, radyoloğun kararsız kalması), V/P sintigrafisi, alt ekstremite venöz doppler USG, seri doppler USG, pulmoner anjiyografi gibi ek testler yapılmalıdır.

* Yüksek klinik olasılıklı hastalarda, CTPA ile yanlış negatif sonuçlar bildirilmiştir. Ancak nadirdir ve bu hastalarda üç aylık tromboemboli riski düşük olarak bulunmuştur. Bu açıdan klinik olasılığın yüksek olduğu, çok detektörlü CTPA ile negatif sonuç alınan hastalarda ek testlerin yapılması tartışmalıdır[56].



*BTPA:CTPA

Şekil 1: PTE kuşkusunda BT öncelikli tanısal yaklaşım[56]

*Düşük-orta klinik olasılık durumunda tek detektörlü BT kullanılmış ise bu durumda PTE'nin dışlanması için ek tetkikler yapılması gerekmektedir.

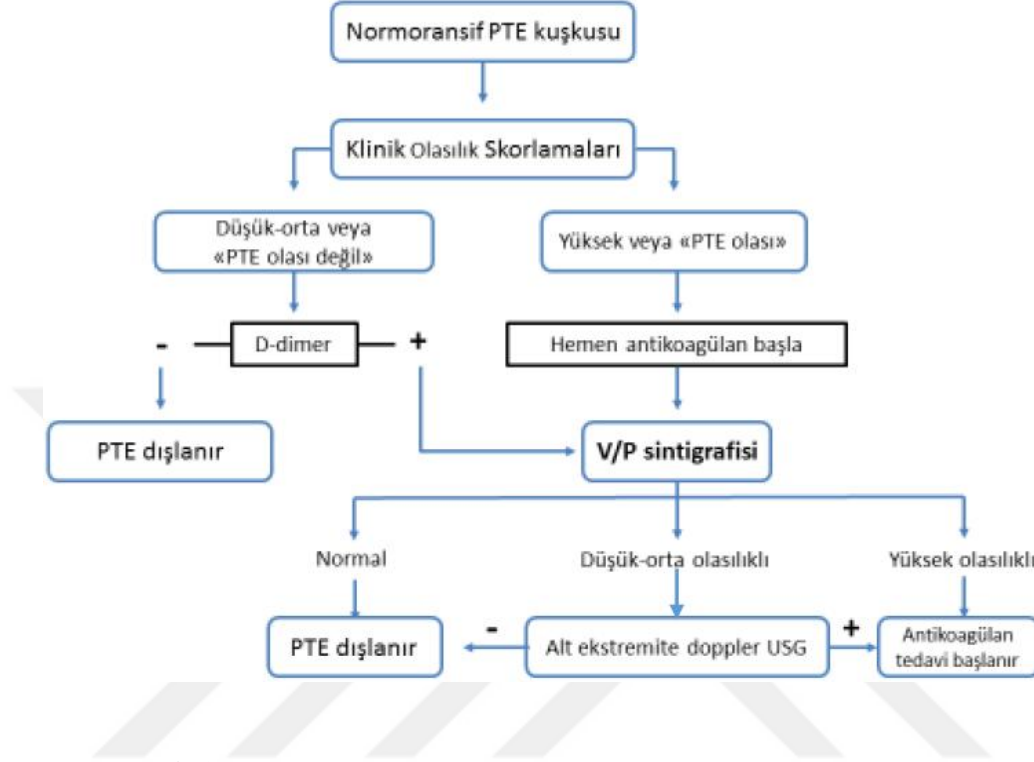
* Bazı durumlarda olanak bulunan merkezlerde CTPA yerine V/P sintigrafisi tercih edilebilir. Özellikle daha az radyasyon riski taşıması nedeniyle genç kadınlarda, meme kanseri riskini azaltmak için tercih edilebilir.

* PTE kuşkulu hastaların ancak %20'sinden azında sintigrafi normal sonuçlanmaktadır.

* Klinik skorlaması düşük olan hastada tanısal olmayan V/P sintigrafisi (düşük-orta olasılık) durumunda ek olarak alt ekstremite venöz doppler USG yapılır, negatif ise tanı dışlanır.Buna karşılık klinik skorlaması yüksek olan hastada tanısal olmayan V/P sintigrafisi durumunda negatif alt ekstremite venöz doppler USG tanıyı dışlatmaz, bu durumda CTPA önerilir.

* Başlangıçta hemodinamisi stabil olduğu halde ciddi hipoksemisi, EKG bulguları, CTPA'da bilateral santral damarlarda yaygın trombüsü veya V/P sintigrafisinde bilateral yaygın segmenter tutulumu olan, kardiyak belirteçlerinde

pozitiflik saptanan hastalar, submasif PTE grubuna girebilecekleri için ekokardiyografik incelemeye tabi tutulmalıdır [56].



Şekil 2: PTE kuşkusunda V/P sintigrafisi öncelikli tanısal yaklaşım [56]

2. Hastanede yatan PTE kuşkulu hastalarda tanı;

* Hastanede yatan, yaşlı, altta yatan ağır ek hastalığı bulunan PTE şüpheli hastalarda klinik skorlamalar ve D-dimer testinin güvenilirliği azaldığı için bu hastalarda ilk inceleme olarak CTPA önerilmektedir. Aynı seansta alt ekstremitte BT venografi eklenmesi, tanı şansını artırır. Ancak bu ek incelemenin ek radyasyon yükü dışında, alt ekstremitte doppler USG görüntülemesine göre tanısal üstünlüğü bulunmamaktadır.

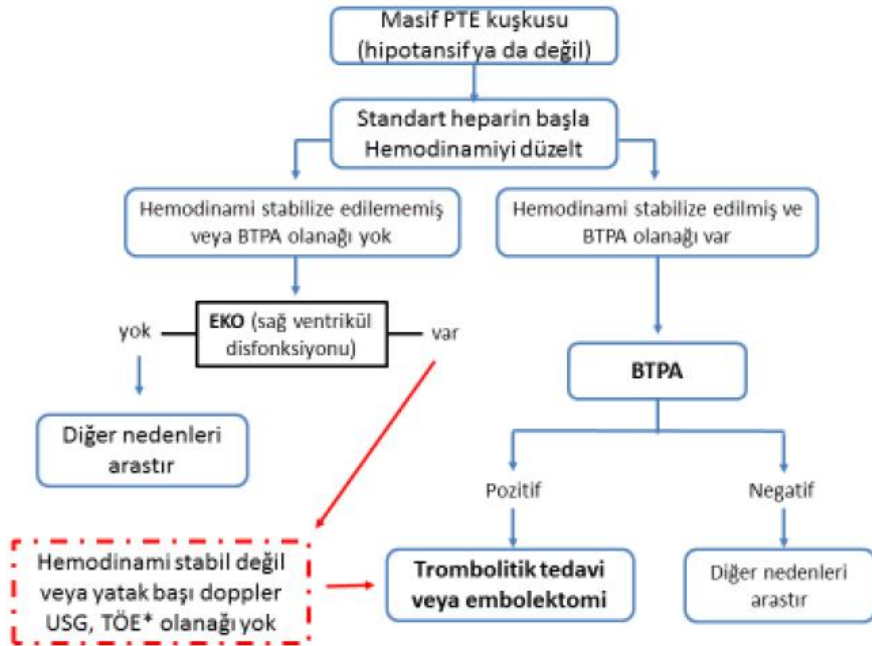
* Mobilizasyonu zor hastalarda CTPA veya sintigrafi öncesi yatak başı alt ekstremitte venöz doppler USG yapılması erken tanı açısından avantaj sağlamaktadır [56].

3. Masif PTE düşünülen hastalarda tanı;

* Masif PTE olgularında ölümlerin %50'den fazlası, ilk 1 saat içinde gelişmektedir. Masif yada hemodinamik olarak stabil olmayan PTE, uzun süren hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg, >15 dk), sistolik kan basıncında >40 mmHg düşüş olması, pozitif inotropik ihtiyacı olması, kardiyak arrest, bradikardi gibi durumlarla kendini gösterebilir.

* Masif PTE olgularında ölümler büyük oranda erken zamanda olmasından dolayı, masif PTE'den şüphelenilen durumlarda kanama riski de değerlendirilerek kontrendikasyon yoksa hızlıca standart heparin ile antikoagülasyona başlanmalıdır.

* Hemodinamisinde ciddi bozukluk nedeniyle CTPA çekilemediğinde; hem acil reperfüzyon tedavi kararı için sağ ventrikül disfonksiyonunun saptanması, hem de bu tabloya neden olabilecek diğer durumların (aort diseksiyonu, akut koroner sendrom ve perikard tamponadı gibi) ayırıcı tanısı için acilen yatak başında transtorasik ekokardiyografi yapılmalıdır [56].



*TÖE: transözefageal ekokardiyografi

*BTPA:CTPA

Şekil 3: Masif PTE kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması [56]

2.9. Tedavi

Tedavi öncesi risk değerlendirmesi

Akut PTE hastalarının %80'i başvuru anında tansiyon normaldir. Masif PTE'ye bağlı kardiyovasküler kollaps gelişen, yüksek erken ölüm riski olan hastalar ise akut PTE olgularının %5'den daha azdır. Hemodinamik olarak stabil PTE hastalarında kullanılan prognostik faktörler tablo 6'de gösterilmektedir. Bu faktörlerden pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI) skorlaması bir aylık erken mortalite, nüks, komplike klinik seyri tahmin etmede kullanılmaktadır. Bu skorlamada sınıf I ve II 30 günlük mortalite açısından düşük riskli grubu belirlemede %97 negatif prediktif değere sahiptir. Basitleştirilmiş PTE şiddet indeksi (sPESI), PESI ile aynı etkinlikte bulunmuştur (Tablo 7) [56].

Tablo 6: Hemodinamisi stabil PTE olgularında prognostik faktörler [56].

Klinik parametreler

- PESI skoru
- Basitleştirilmiş PESI skoru

Sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri

- Transtorasik ekokardiyografi
- BT-anjiyografi
- BNP, Pro-BNP

Trombotik yük belirteçleri

- Rezidüel DVT
- D-dimer

Miyokard hasar belirteçleri

- cTnl veya cTnT
- hsTnT
- HFABP

PESI: Pulmoner embolizm şiddet indeksi; BNP, Pro-BNP: Natriüretik peptidler; cTnl: Troponin I; cTnT: Troponin T; hsTnT: Yüksek duyarlıklı troponin; HFABP: Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein

Tablo 7: PESI ve s PESI skorlamaları [21].

Değişken	Skor	
	Orijinal PESI	Basitleştirilmiş PESI
Yaş	Yaş/yıl	1 (Yaş>80)
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser öyküsü	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1*
Kr. akciğer hastalığı öyküsü	+10	
Nabız ≥ 110 /dakika	+20	1
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	+30	1
Solunum hızı ≥ 30 /dakika	+20	
Vücut ısısı <36°C	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
Arteriyel O ₂ saturasyonu <%90	+20	1
*Kronik kardiyopulmoner hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)		
PESI		sPESI
Düşük risk	Yüksek risk	
Sınıf I: ≤ 65	Sınıf III: 86-105	Düşük risk: 0
Sınıf II: 66-85	Sınıf IV: 106-125	Yüksek risk: ≥ 1
	Sınıf V: >125	

sPESI: Basitleştirilmiş PESI

2014 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Klavuzu'nda akut PTE tanısı alan olguların 30 günlük mortalite riskini belirlemek, buna göre tedavi planı yapmak için yeni bir risk sınıflaması kullanmaktadır (Tablo 8) [21].

Tablo 8: Akut PTE tanılı hastada erken mortalite riskine göre sınıflama [21].

30 Günlük Mortalite Riski	Şok veya Hipotansiyon	PESI sınıf III-IV veya sPESI $\geq 1^a$	RV disfonksiyon bulguları ^b	Kardiyak belirteçler ^c
Yüksek	+	Gerekmez	+	Gerekmez
Orta	Yüksek	+	+	+
	Düşük	-	+	Birisi (+) veya ikisi de (-)
Düşük	-	-	Değerlendirme gerekmez Yapılmış ise ikisi de (-) ^d	

^a PESI (Pulmoner embolizm şiddet indeksi) sınıf II-IV veya sPESI (basitleştirilmiş PESI) ≥ 1 ise; 30 günlük mortalite riskinin yüksek olduğunu gösterir.

^b Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyon kriterlerinin (sağ ventrikül dilatasyonu ve/veya diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranı $>0,9$ veya 1; sağ ventrikül duvarında hipokinezi, triküspit jet regürjitasyon velositesinin artışı; veya bunların kombinasyonu) varlığı ya da MD-BT anjiyografide diyastol sonu RV/LV çap oranının $> 0,9$ veya 1 bulunması.

^c Miyokardiyal hasar belirteci (plazma troponin I veya T konsantrasyonunda artış) kalp yetersizliği belirteci (Plazma natriüretik peptid konsantrasyonunda artış)

^d PESI: Sınıf I-II veya sPESI: 0 bulunduğu anda kardiyak biyomarker pozitifliği veya sağ ventrikül disfonksiyon bulgusu saptandığında bu hasta orta-düşük risk grubuna dahil edilmelidir.

Tedavi yaklaşımı

PTE kuşku hastalarda yüksek klinik kuşku mevcutsa kanama riski gözden geçirilerek hemen antikoagülan tedavi başlanır ve tanı dışlanana kadar devam edilir. Orta klinik olasılıklarda tanısal testlerin sonuçlanması 4 saati geçecekse, düşük klinik olasılıklı olanlarda ise 24 saati geçecekse bu vakalarda da aksi kanıtlanana kadar antikoagülan tedavi başlanması önerilir. Başlangıç tedavisinde kullanılan antikoagülan tedavi seçenekleri şunlardır:

* Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)

*Standart (anfraksiyone) heparin (SH), (Masif PTE kuşkusunda yüksek dozda)

* Yeni oral antikoagülanlar (YOAK): Rivaroksaban, Apiksaban, Edoksaban Antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu durumlarda vena kava inferior (VKİ) filtreleri takılabilmektedir..

Tanı kesinleştğinde (düşük ve orta riskli hastalarda) idame tedaviye geçilmelidir. Kısaca idame tedavi şu şekilde düzenlenir:

*DMAH veya SH ile başlandıysa ilk 24 saatte Varfarin tedavisi eklenir, en az 5 gün birlikte verildikten sonra INR takiplerine göre heparin tedavisi kesilir.

* Rivaroksaban: Başlangıç tedavisi 2x15 mg/gün 3 hafta, idame tedavi 1x20 mg/gün

*Apiksaban: Başlangıç tedavisi 2x10 mg/gün 7 gün, idame tedavi 2x5 mg/gün

*Heparin tedavisi ardından Varfarin yerine Dabigatran (direkt trombin inhibitörü) 2x150 mg/gün (yaş>80 ise 2x110 mg/gün) veya Edoksaban 60 mg/gün tedavileri de başlanabilir.

Yüksek riskli PTE durumunda majör kontrendikasyon yoksa trombolitik tedavi başlanmalıdır. Sonrasında bolus doz yapılmadan SH infüzyonuna geçilir. Trombolitik tedavi kontrendike olduğu durumlarda kateter veya cerrahi embolektomi açısından değerlendirme yapılmalıdır [56].

Antikoagülan tedavi

Antikoagülan tedavi yeni trombüslerin oluşmasını engelleyerek mevcut trombüsün genişlemesini önler. Pıhtıyı küçültme ya da eritme gibi etkisi yoktur. Tedavi üç faza ayrılır. Başlangıç tedavisinde amaç mortalite ve erken dönemde nüks olasılığını azaltmaktır (ilk 5-10 gün). Uzun süreli/idame tedavide (3-6 ay) ve uzatılmış tedavide (3-6 aydan sonra) ise geç dönemde yaşanabilecek nükslerin önlenmesi amaçlanır [71].

Standart Heparin (SH)

Etkilerini antitrombin (AT) üzerinden antikoagülan olarak gösterirler. Bu nedenle indirekt trombin inhibitörü olarak kabul edilmektedir. SH, AT'ye bağlanarak trombin (faktör IIa), faktör IXa, Xa, XIa, XIIa inhibisyonu yapar. Aynı zamanda AT'de yapısal değişiklik sağlayarak aktivitesinin hızlanmasına sebep olur [20].

Heparin plazma proteinlerine, trombositlerden salınan Platelet Faktör IV proteinine, endotel hücrelerine bağlanır. Bu nedenle etkin doz kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Aynı zamanda bu durum tromboz ile giden heparine bağlı trombositopeni (HIT) gelişmesine sebep olabilir, kanamaya yol açabilir. Plazma yarı ömrü 30 dk- 3 saat arasında değişmektedir. Intravenöz (IV) veya subkutan uygulanır. Hamilelik ve laktasyon döneminde kullanımı güvenilirdir.

Heparinin bir kez yükleme dozu verildikten sonra sürekli IV infüzyon şeklinde uygulanması tercih edilmektedir. İnfüzyon sırasında %5 dekstroz solüsyonu kullanılır. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) istenen düzeye gelene kadar 6 saatte bir, istenen düzeye geldikten sonra ise günlük aPTZ ölçümleri yapılır (Tablo 9). Tedavi başladıktan sonra SH kesilene kadar gün aşırı trombosit sayımı

yapılmalıdır. Son 100 gün içinde heparin almış ise o zaman bazal değer ile birlikte tedavi başladıktan sonra 4.saatteki trombosit sayımına mutlaka bakılmalıdır. Hedef aPTZ değerine ulaşılmca K vitamini antagonisti başlanır, en az 5 gün birlikte verilir, uygun INR aralığına (2-3) geldiğinde heparin tedavisi kesilir [56].

Tablo 9: Vücut ağırlığına göre SH uygulaması [55] .

Değişken	Heparin Dozu
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus, sonra 18 IU/kg/saat infüzyon
aPTZ* <35 sn (1,2 x kontrol)	80 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 4 IU/kg/saat artır
aPTZ 35-45 sn (1,2-1,5 x kontrol)	40 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 2 IU/kg/saat artır
aPTZ 46-70 sn (1,5-2,3 x kontrol)	Heparin dozlarında değişiklik yapma
aPTZ 71-90 sn (2,3-3,0 x kontrol)	İnfüzyon hızını 2 IU/kg/saat azalt
aPTZ >90 sn (>3,0 x kontrol)	İnfüzyonu 1 saat durdur, sonra infüzyon hızını 3 IU/kg/saat azalt

*aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Yan etkileri;

- * Kanama
- * HİT(Heparin ilişkili trombositopeni)
- * Osteoporoz
- * Hiperpotasemi
- * Benign trombositopeni

Tablo 10: Heparin tedavisi kontrendikasyonları [56].

Göreceli Kontrindikasyonlar	Kesin Kontrindikasyonlar
Hemorajik diyatez	Heparin sodyuma aşırı duyarlılığı olan hastalarda
Malign hipertansiyon	Dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalarda
Peptik ülser	İntrakraniyal kanama şüphesinde
Göz cerrahisi	Ağır trombositopeni (<50.000/mm ³) varlığında
Epidural anestezi	Heparine bağlı trombositopeni öyküsü varlığı
Beyin cerrahisi operasyonu geçirilmiş olması	

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

Anfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile elde edilirler. Ortalama molekül ağırlıkları 5000 Da'dur. SH'e göre faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilirler, yarı ömürleri daha uzun (subkütan (SC) uygulama sonrası 3-6 saat), biyoyararlanımları daha iyidir. Plazma proteinlerine, platelet faktör IV'e, endotel hücrelerine, makrofajlara daha az bağlanırlar. Bu nedenlerle SH'göre HİT daha seyrek görülür, uzun süreli kullanımda osteoporoz riski daha azdır, kullanımları sırasında özel durumlar dışında monitorizasyona ve laboratuvar izlemine gerek yoktur. SC yolla vücut ağırlığına göre uygulanır (Tablo 11). Profilaksi için uygulanan dozlar ise sabittir [56].

Tablo 11: DMAH 'ler ve tedavi dozları [56].

DMAH	Tedavi dozu
Enoksaparin	1mg/kg/12 saat veya 1,5mg/kg/24 saat (maksimum 180 mg/gün)
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (maksimum 18000 IU/gün)
Nadroparin	85,5 IU/kg/12 saat veya 171 IU/kg/24 saat (maksimum 17100 IU/gün)
Tinzaparin	175 IU/kg/24saat

DMAH'ler böbrek yolu ile atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde doz ayarı yapılmalı ya da SH tercih edilmelidir. Kreatinin klirensi <30ml/dk olanlarda DMAH dozu %50 oranında azaltılmalıdır ve zirve anti-faktör Xa aktivitesi monitörüle edilmelidir. Vücut ağırlığı 50 kg altı veya 100 kg üstü olanlarda plazma anti-faktör Xa aktivitesine göre doz ayarı yapılmalıdır. DMAH'ler emziren annelerde ve gebelerde güvenle kullanılabilir [3].

Fondaparinuks

Pentasakkarit, sentetik ve selektif faktör Xa inhibitörüdür . Kiloya göre doz ayarlaması yapılarak, monitörizasyon ihtiyacı olmadan günde bir kez SC uygulanır. Akut PTE tanısı olan ve trombolitik gerekmeyen hastalarda majör kanama ve tekrarlayan VTE oranları SH ile benzer etkinlikte bulunmuştur. Platelet faktör IV ile etkileşimi olmadığından fondaparinuks kullanımına bağlı hiçbir HİT vakası bildirilmemiştir [21].

Tedavi dozu vücut ağırlığına göre değişmektedir. Vücut ağırlığı 50 kg'ın altında olanlarda 5 mg/gün, 50-100 kg arasında olanlarda 7,5 mg/gün, 100 kg üzerindekielerde 10 mg/gün'dür. Diğer parenteral antikoagülanlar gibi en az 5 gün tedavi devamı gerekmektedir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi < 30ml/dk) kontrendike olup, orta dereceliyetmezliklerde (kreatinin klirensi 30-50 ml/dk) doz %50 oranında azaltılmalıdır. Aksi taktirde kanama riski artmaktadır [21].

Ülkemizde şuan için sadece ortopedik kalça operasyonları sonrasında profilaksi amacıyla kullanılması onaylıdır. HİT durumunda, yatan hastalarda sağlık raporu ile kullanılabilir.

Vitamin K antagonistleri (VKA)

En sık kullanılanı 'sodyum varfarin' olup, karaciğerde K vitaminine bağlı olarak sentezlenen faktörlerin (faktör II, VII, IX, X) sentezini inhibe ederler. Daha önce de bahsedildiği gibi parenteral antikoagülan tedavi ardından ilk 24 saat içinde VKA eklenmesi, en az 5 gün birlikte kullanıldıktan ve INR değeri iki ardışık gün 2-3 arasında seyrettikten sonra parenteral tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Kanama riski düşük ve genç hastalarda terapötik aralığa daha çabuk ulaşmak adına ilk 2 gün 10 mg varfarin verilebilir. >75 yaş ve kanama riski olanlarda 5 mg/gün ile başlanmalıdır. INR terapötik aralığa ulaştıktan sonra ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir, üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir takip edilir.

Özellikle INR>4,5 olduğunda varfarine bağlı kanama riski artmaktadır. Kanama halinde izlenebilecek yollar tablo 12'de belirtilmiştir. Yüksek doz K vitamini en az bir hafta varfarin resistansı yapabileceği için bu dönemde SH veya DMAH verilmelidir

Gebelerde kullanımları teratojenik etkileri nedeniyle kontrendikedir. Emziren annelerde süte geçmekle birlikte kanama riski oluşturmaz [21].

Tablo 12: VKA kullananlarda INR yüksekliği ve kanama durumunda yaklaşım[56].

Durum	Yaklaşım
INR terapötik aralıktan yüksek ancak $\leq 4,5$ ve ciddi kanama yok	Varfarin dozunu azalt veya atla, INR'yi daha sık kontrol et, INR terapötik aralığa geldiğinde, öncekinden daha düşük varfarin dozuyla devam et, terapötik aralığın çok az üstünde ise doz azaltımı gerekemeyebilir.
$10 > \text{INR} > 4,5$ ve ciddi kanama yok	INR terapötik aralığa dönene kadar varfarini kes, INR'yi her gün kontrol et, terapötik aralığa ulaşınca dozu dikkatle ayarla. Eğer daha hızlı düzelmeye isteniyorsa, örneğin acil operasyon yapılacaksa, vitamin K (< 5 mg oral) INR'deki düşmeyi hızlandıracağı düşünülebilir. Ancak bu durumda rutin kullanılmasının yararına ilişkin yeterli kanıt yoktur.
$\text{INR} > 10$ ciddi kanama yok	Varfarin tedavisini kes ve vitamin K (5-10 mg i.v yavaş infüzyon ile) ver. INR'yi günlük kontrol et ve gerekirse yeniden vitamin K ver. INR terapötik aralığa geldiğinde dikkatle ayarlanmış bir dozda varfarine devam et.
Herhangi bir INR düzeyi, ciddi kanama ile birlikte	Varfarin tedavisini kes. Dört faktörlü protrombin kompleks konsantrisi (PCC) ve vitamin K (5-10 mg i.v yavaş infüzyon ile) ver. PCC, taze donmuş plazma (TDP)'ya tercih edilmelidir. Vitamin K, rekombinan faktör VIIa (rVIIa) ya tercih edilmelidir. Vitamin K gerektiğinde 1 2 saatte bir tekrarlanabilir.

Yeni oral antikoagülanlar

Yeni oral antikoagülanlar anti-faktör Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) ve antitrombin (dabigatran) ajanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Bunlar, sentetik, düşük molekül ağırlıklı, koagülasyon kaskadındaki kendilerine spesifik basamaklarda direkt, selektif ve reversibl inhibitör etkileri olan ajanlardır. Antikoagülan etkileri heparin veya VKA'lara göre daha öngörülebilir olup, laboratuvar izlemi ve doz ayarlaması gerektirmez [71].

Bu ilaçların antidotlarının olmaması, yarı ömürlerinin kısa olması nedeni ile dozun atlanması halinde etkilerinin kaybolması, henüz bilinen bir izlem metodlarının olmaması, özel durumlarda (kanser, obezite...) doz ayarlaması ve yönetim algoritmalarına sahip olmamaları dezavantajlarıdır [72].

Rivaroksaban akut PTE döneminde 3 hafta 2×15 mg, sonrasında ise 1×20 mg şeklinde kullanılır. Kreatinin klirensine göre doz ayarı gereklidir (> 50 ml/dk ise 20mg/gün, < 50 ml/dk ise 15mg/gün, < 15 ml/dk ise kontrendike). VKA kullananlarda rivaroksabanageçişlerde INR değerine bakılır, $< 2,5$ ise direkt kesilerek 20 mg rivaroksaban başlanabilir. Ancak tersi durumda rivaroksaban kesilmeden VKA başlanır, INR 2'nin üzerine çıkınca rivaroksaban kesilir. DMAH kullananlarda son dozdan 12 saat sonra rivaroksaban başlanabilirken, tam tersi durumda rivaroksaban

tedavisinin son dozundan ancak 24 saat sonra DMAH başlanabilir. Rivaroksaban kullananlarda düşük kanama riskli işlem yapılacaksa 24 saat, yüksek kanama riskli işlem yapılacaksa 48 saat öncesinden tedavi kesilmelidir [56].

Dabigatran,oral direkt trombin inhibitörüdür. PTE idame tedavisinde 2×150 mg/gün dozunda kullanılır. 80 yaşın üzerinde, gastrit, özefajit, gastroözefageal reflü varlığında 2×110 mg/gün şeklinde önerilmektedir. Renal yolla atılır, dolayısıyla kreatinin klirensi < 30 ml/dk olanlarda önerilmez. VKA kullananlarda dabigatrana geçiş rivaroksabanda olduğu gibidir. Ancak tam tersi durumda kreatinin klirensine bakılır. Kreatinin klirensi > 50 ml/dk ise dabigatran kesilmesinden 3 gün önce, 30-50 ml/dk arasında ise 2 gün önce VKA başlanır. DMAH ile dabigatran arası geçişlerde her iki durumda da son dozdan itibaren 12 saat beklenir. Antidodu yoktur [56].

PTE’de Uzun Süreli ve Uzatılmış Tedavi

Uzatılmış tedavi, PTE’de ilk 3-6 aylık dönem bittikten sonra devam edilen, ne zaman sonlandırılacağı kesin olarak bilinmeyen, belli aralıklarla (en az yılda bir kez) kanama ve nüks riski açısından değerlendirme gereken tedavidir.

Yedi çalışmaya içeren bir meta-analizde 3 aydan kısa süren tedavilerde nüks riskinin fazla olduğu, 3 aylık tedavi ile > 6 ay tedavi alanlar arasında nüks açısından bir fark olmadığı belirtilmiştir[73]. Bu durum PTE tanılı hastalarda tedavinin en az 3 ay olması gerektiğini göstermektedir. Aynı zamanda 2012 ACCP kılavuzunda 6-12 aylık tedavinin 3 aylık tedaviye göre nüks oranını düşürmemekle birlikte majör kanama riskini 2,5 kat artırdığı bildirilmiştir [74].

Bunun yanısıra VTE geçiren hastalarda tedavi kesildikten sonra nüks oranlarını ve tedavi sürelerini etkileyecek bazı faktörler mevcuttur. Örneğin birden fazla VTE atağı geçirmiş olmak, erkek cinsiyet, ileri yaş, obezite, fibrat kullanımı, albuminüri, yüksek hematokrit düzeyi, tedavi kesiminden sonra D-dimer seviyesinin yüksek seyretmesi ,antifosfolipit antikor pozitifliği, hereditertrombofili, proksimal venlerde residüel trombus varlığı nüks riskini artırmaktadır.

Uzun süreli ve uzatılmış tedavi kararı verilirken nüks ve kanama riski birlikte değerlendirme yapılmalıdır. PTE; travma, gebelik gibi geçici risk faktörlerine bağlı geliştirse “provake”, bu faktörler olmadığında ise “provake olmamış/idiopatik”

olarak tanımlanır. İdiyopatik PTE’de nüks ilk yılda %10, 5 yılda %30 iken bu oran geçici risk faktörüne sahip hastalarda daha düşüktür [56].

Uzatılmış tedavi açısından öneriler şunlardır:

* Geçici risk faktörlerine bağlı gelişen PTE’de en az 3 aylık tedavi yeterlidir.

* İdiyopatik PTE durumunda tedavi en az 3-6 ay olmalıdır. Kanama riski düşükse ve ek bireysel risk faktörleri varsa uzatılmış tedavi düşünülmelidir.

* İkinci idiyopatik PTE atağı geçirenlerde uzatılmış tedavi önerilir.

* Kanser hastalarında süre en az 3-6 aydır ve bu süre içinde DMAH ile tedavi edilir. Kanser aktif olduğu sürece kanama riski de göz önünde bulundurularak tedavi süresi uzatılır ve varfarine geçiş yapılabilir(Nüks riski metastatik olanlarda ve kemoterapisi süren, ilerleyen kanserlerde artar).

*Lupus antikoagülan pozitifliği, PC ve PS eksikliği, homozigot faktör V leiden mutasyon, homozigot protrombin G20210A mutasyonu saptananlarda ilk idiyopatik PTE atağından sonra uzatılmış tedavi önerilir. Heterozigot faktör V leiden ve protrombin G20210A mutasyonu olanlarda uzatılmış tedavi gerekmemektedir [21].

* İdiyopatik PTE olgularında uzatılmış tedavi olarak yan etkiler nedeniyle antikoagülan kullanılamıyorsa, 100mg/gün aspirin ile tedavi sürdürülebilir. Yapılan iki çalışmada uzatılmış tedavide aspirin kullanımının, provake olmamış PTE veya DVT olgularındaki nükslerde %30-35 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir [75].

Genel destek tedavisi

* Ağrı kontrolü(NSAİİ)

* Solunum desteği

* Hemodinamik stabilizasyon

* Pulmonervasodilatatörler(NO)

Trombolitik tedavi

Pulmoner tromboembolizm (PTE) olgularında trombüsü aktif olarak eriten trombolitik ilaçlar, pulmoner perfüzyonu, hemodinamik bozukluğu, gaz değişimini ve sağ ventrikül fonksiyonlarını hızla düzeltir [56].

Plazminojeni plazmine dönüştüren iki önemli enzim vardır. Bunlar doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinazdır. tPA endotel zedelenmesi sonucu yavaşça kana karışır, plazminojen pıhtı içerisinde kaldığı ve yavaş aktive olduğu için fibrin yıkımı başlaması birkaç gün alır [75].

Yüksek riskli PTE vakalarında ve orta-yüksek riskli olup seçilmiş bazı hasta gruplarında (ağır hipoksemi, geniş perfüzyon defektleri, RV'de serbest trombus vs.) trombolitik tedavi önerilmektedir. Öncesinde mutlaka kontrendikasyon olup olmadığı kontrol edilmelidir (Tablo 13). İlk 48 saat içinde uygulandığında daha etkili olmakla birlikte ilk 7 günden sonra etkinliği belirgin olarak azalmaktadır. 14 günden sonra önerilmez. Tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda ikinci kez kullanılması önerilmez [56].

Tablo 13: Trombolitik tedavi kontrendikasyonları [56].

Mutlak	Görel
Aktif iç kanama/ bilinen kanama riski	Son 6 ay içinde geçici iskemik atak
Aktif intrakraniyal kanama/kuşkusu	Gebelik/postpartum ilk hafta
Hemorajik ya da nedeni bilinmeyen SVO	İnvaziv girişim yeri (komprese edilemeyen)
Son 6 ayda iskemik SVO	Travmatik resusitasyon
Santral sinir sistemi tümörleri	Refrakter hipertansiyon (>180/mmHg)
İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyon/anevrizma	İlerlemiş karaciğer hastalığı
Son 3 hafta içinde majör travma/cerrahi/kafa travması	İnfektif endokardit, diyabetik retinopati
Son bir ayda gastrointestinal kanama	Aktif peptik ülser
	Geçirilmiş iç kanama
	Oral antikoagülan tedavi

Fibrinolitik ajanlar; fibrine özgü ajanlar (alteplaz (rekombinant tPA), reteplaz, tenekteplaz) ve fibrine özgü olmayan ajanlar (streptokinaz) olmak üzere iki kategoride incelenir. Fibrine özgü olmayanlar sistemik fibrinoliz yaparken, fibrine özgü olanlar fibrin olmadığı durumda en düşük seviyede etki gösterir. Fibrinolitik ajanlar sistemik dolaşım yolu ile ya da kateter yolu ile direkt ilgili bölgeye verilerek uygulanabilirler.

Trombolitik tedavi komplikasyonları arasında kanama, alerjik reaksiyonlar, inme, reperfüzyon aritmileri bulunmaktadır. Majör kanama trombolitik tedavi ya da antikoagülan tedavi kesilmesini gerektiren ve 24 saatte 2 ünitenden fazla kan transfüzyonu gerektirecek düzeyde olan kanama olarak tanımlanır. Kanama

durumunda tedavi kesilir, volüm replasmanı sağlanır, kan faktörleri verilir. Fibrinolitik ajanların spesifik antidotu “Aminokaproik asit” tir [75]. Kanama riskini azaltabilmek adına son zamanlarda yarı doz fibrinolitik tedavi (50mg/2 saat) ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada normal doz ve azaltılmış doz fibrinolitik uygulanan hastalar karşılaştırılmış ve RV fonksiyonlarında düzelme açısından etkinliklerinin benzer olduğu, kanama komplikasyonunun ise yarı doz fibrinolitik uygulanan grupta daha az olduğu görülmüştür. Yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edildiği görülmektedir [76].

VKİ filtreleri

VKİ kateterleri, antikoagülan tedavi verilemeyen hastalarda gündeme gelmektedir. Bu filtrelerin takılmasında amaç PTE'nin önlenmesidir. Genellikle renal venlerin altındaki düzeylere perkutan ya da cerrahi olarak yerleştirilir. Bu nedenle trombusun yeri bilinmelidir. Eğer renal venler, kalp odacıkları, üst ekstremitte venlerinden kaynaklanıyor ise VKİ'ye takılacak filtrenin bir anlamı olmayacaktır. VKİ filtresi endikasyonları;

- a- Terapotik dozda antikoagülan kullanımının kontrendike olması
- b- Antikoagülan kullanımına bağlı komplikasyon gelişmesi
- c- Antikoagülan tedavide başarısızlık (rekürren PTE)

Filtre nedeniyle oluşa trombotik komplikasyonların olması nedeniyle antikoagülasyon açısından kontrendikasyon oluşturan durumun ortadan kalkması halinde profilaktik antikoagülasyon önerilmektedir. Ancak bu tedavinin süresi ve kanama riski ile ilgili netlik söz konusu değildir. Aynı zamanda çıkartılabilen filtreler tercih edilmelidir. PTE riski kalmadığında filtrelerin çıkartılması da önerilen bir durumdur. Bu sürenin 90-120 günü aşmaması gerekir [77].

Cerrahi tedavi

Embolektomi

Cerrahi embolektomi endikasyonları şunlardır;

* Trombolitik tedavi kontrendike olması ya da başarısız sonuçlanması,

*Maksimum medikal tedaviye rağmen hemodinamik stabilitenin sağlanamamış olması,

*Patent foramen ovale, atriyal septal defekt ve sağ kalp boşluklarında serbest trombüs olması,

*Sistemik trombolitik tedavinin etki edebilmesi için yeterli zamanın olmaması [78].

Cerrahi embolektomi 1985-2005 yılları arasında mortalite oranı %20'ler kadardı [7]. Son yıllarda mortalite %6'ya kadar düşmüştür. Ameliyat öncesi organ yetmezliği saptanan ve kardiyak arrest nedeni resusitasyon uygulananlarda mortalite oranı artmıştır. Bazı durumlarda pulmoner embolektomi kesin kontrendikedir. Bu durumlar; KTEPH hastalarında akut embolik atak olması, RV yetmezliği ve durdurulamaz pulmoner kanama, kardiyopulmoner bypass sırasında heparinizasyona bağlı kanama riskinin arttığı durumlar, aktif kanama odağı varlığı (özellikle gastrointestinal sistem) olarak sıralanabilir [56].

Perkütan kateter ile girişimsel tedavi

Cerrahi embolektomiye alternatif diğer bir yöntem perkütan girişimsel kateter teknikleri ile yapılan reperfüzyon tedavisidir. Kateter aracılı tedavi uygulanan 594 PTE tanılı hastayı içeren bir derlemede, klinik başarı (hemodinamik stabilizasyon, hipokseminin düzelmesi, hastaneden sağ olarak taburculuk) oranı %86 olarak hesaplanmıştır. Perkutan kateter ile hem kateter embolektomi ve hem de kateterle lokal trombolitik tedavi uygulanabilmektedir. Kateterle uygulanan düşük doz tPA (0,5-1 mg/saat) ile lokal trombolitik tedavi sağlanır ve RV disfonksiyonu 24-48 saat içinde düzelir [56]. FDA son zamanlarda, PTE tedavisinde ultrasonik kateter teknikleri ile uygulanan trombolizi onaylamıştır .

Ultrasonik kateter teknikleri ile uygulanan (EKOS = ekosonik endovasküler sistem) düşük doz (akciğer başına 15 saatte 10 mg tPA) lokal trombolitik tedavi ile kanama komplikasyonlarında artış olmadan başarılı sonuçlar alınmıştır [79].

Özel durumlar

Gebelik ve PTE

PTE ve DVT semptom ve bulgularının birçoğu gebelikte fizyolojik olarak da bulunabildiği için, klinik bulguların tanı koymada duyarlılığı ve özgüllüğu düşüktür. Gebe bir kadında PTE kuşkusu durumunda ilk tanısal test olarak alt ekstremite venöz

doppler USG önerilir . Plazma D-dimer değeri fizyolojik olarak artar. Bu nedenle normalin üzerinde bulunma ihtimali yüksektir. Alt ekstremitelerde dopplerde trombüs saptanmaması ile birlikte gebeliğin ilk iki trimesterinde D-dimer negatifliği görülmesi halinde PTE'nin dışlanabileceği bildirilmiştir. Bu dışlanma yüksek prediktif değere sahiptir [55] .

Doppler USG de trombüs görülmesi halinde tedavi başlanır ve anne ile bebeğin radyasyon alması engellenmiş olur. Ancak tanı konulamaması halinde bir sonrakibasamak akciğer grafisi çekilmesidir. Burada alınan radyasyon gebeliğin tüm evreleri için önemsiz seviyededir.

Akciğergrafisinde patoloji tespit edilememesi durumunda yarı doz radyoaktif madde kullanılarak perfüzyon sintigrafisi çekilebilir. Fetal radyasyon miktarını azaltmak için yeterli hidrasyon, çekim sonrası hemen idrar kesesinin boşaltılması, sadece perfüzyon sintigrafisi kullanılması alınabilecek önlemlerdir.

Akciğer grafisinde sintigrafi doğruluğunu etkileyebilecek bir patoloji olması halinde CTPA tercih edilir. Her üç trimesterde fetus sintigrafiye göre daha az radyasyona maruz kalır. Ancak fetusun kontrast maddeye, anne ve annenin meme dokusunun radyasyona maruz kalması dezavantajlarıdır. Olası konjenital anomali için 0,1 Gy radyasyona maruz kalınması eşik değer olarak kabul edildiğinde akciğer grafisi, sintigrafi ve CTPA güvenli aralıkta olduğu görülmektedir.

Tedavide heparin ve türevleri kullanılabilir. Varfarin kontrendikedir. Doğum sonrası kullanılmasında sakınca yoktur. Fondaparinux, oral faktör Xa ve trombin inhibitörleri, gebelerde kullanımlarının güvenilirliği konusunda yeterli kanıt olmadığı için önerilmez. Masif PTE durumunda kullanılan trombolitikler plasentaya geçmezler [56].

Gebelik ile birlikte PTE olması durumunda en az 3 ay olmak üzere gebelik boyunca ve doğum sonrası en az 6 hafta boyunca antikoagulan tedavi önerilmektedir [56].

Kanser ve PTE

Kanserli hastalarda tromboz riski 4 kat artmış olup bu oran kemoterapi alanlarda 7 kata kadar çıkmaktadır. Kanserle ilişkili VTE'de prognoz kötü, nüks ve kanama riski yüksektir. Nüks riski nedeniyle antikoagulan tedavinin uzun süreli

uygulanması önerilmektedir. Kanama riski düşük-orta düzeyde ise kanser aktif olduğu sürece kiloya göre DMAH tedavisi devam edilmelidir. Kanama riski yüksek olanlarda bir ay sonunda tedavi dozu yarıya indirilebilir.

DMAH tedavisi varfarine tercih edilir. Kanser hastalarında en az 3-6 ay DMAH ile tedavi önerilir. Kanser aktif olduğu sürece kanama riski de göz önünde bulundurularak tedavi süresi uzatılır ve varfarine geçiş yapılabilir. CLOT çalışmasında DMAH kullanılan kanser hastalarında varfarin kullananlara göre nüks riskinin azaldığı bildirilmiştir[56]. 6 ay içinde nüks riski varfarin ile %17, DMAH ile %9 bulunmuştur[80]. Varfarin kullanımı sırasında ilaç ve besinlerle etkileşimi olması, bulantı –kusma olması, malnutrisyon, hepatik fonksiyon bozukluğu olması gibi nedenler INR takibi ve doz ayarını güçleştirmektedir [56].

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Hastalar

Bu çalışmada 2018 yılının mayıs ayından 2018 yılının kasım ayına kadar geçen 6 aylık periyotta Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin acil servis ve göğüs hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran pulmoner emboli şüphesi olup CTPA çekilen 195 hasta değerlendirilmeye alındı. Bu hastaların 109 (% 55.9) 'u acil servise 86 (%44.1)' sı göğüs hastalıkları polikliniğine başvurmuştu. Bütün vakaların 83 (% 42.6) 'ü erkek, 112 (% 57,4) ' si kadındı. Ortalama yaş 57.16 ± 18.62 (17-91) yıl idi. PTE tanısı CTPA ile konuldu. Pulmoner emboli pozitif veya negatif olarak sonuçlandırıldı.

3.2. Kompüterize Tomografik Pulmoner Anjiyografi (CTPA)

CTPA incelemeleri 64 dedektörlü BT (Brilliance BT cihazı, Philips Medical Systems, Cleveland, Ohio) cihazı ile gerçekleştirildi. Çekim başlamadan önce tüm hastalara ön kol veninden 18-20 G bir kateter aracılığı ile damar yolu açıldı. Pulmoner CTPA incelemesi için 100 mL noniyonik kontrast madde otomatik enjektör yardımı ile 4 mL/sn hızda antekubital venden verildi. Kontrast madde enjeksiyonu sonrası pulmoner trunkusta kontrast madde yoğunluğu eşik değere ulaştığı andan itibaren 18.5 saniye gecikme ile kesitler alınmaya başlandı.

3.3. Klinik Skorlamalar

Hastalar Wells (Canadian) ve Basitleştirilmiş Modifiye Geneva'nın pulmoner tromboemboli için klinik skorlaması ile hesaplandı. Wells Klinik Skorlaması dikotomize (2 seviyeli; zayıf ve kuvvetli olasılık), Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Klinik Skorlaması ise dikotomize (2 seviyeli ;olası ve olası değil) olarak gruplandırıldı. Klinik skorlar tablo 4 ve tablo 5'de verilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analizler

Analizler SPSS 21 paket programı ile yapıldı. Veriler normal dağılım gösteriyorsa ortalama \pm standart deviasyon olarak gösterildi. Tanımlayıcı veriler oran olarak verildi. Kategorik veriler Pearson 's ki kare testi ile karşılaştırıldı. Skorlama

sistemlerinin PTE tanısı için duyarlılığı, özgüllüğü tespit edildi. Sonuçlar %95 güven aralığında vep değeri ≤ 0.05 istatistikel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu çalışmada Mayıs –Kasım 2018 tarihleri arasında 6 aylık periyotta Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastahanesinin acil servis ve göğüs hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran pulmoner emboli şüphesi olup CTPA çekilen 195 hasta değerlendirilmeye alındı. CTPA sonucu pulmoner emboli pozitif veya negatif olarak kabul edildi. Bu hastalar Wells (Canadian) ve Basitleştirilmiş Modifiye Genevapulmoner tromboemboli klinik skorlaması ile değerlendirildi.

Bizim çalışmamızda toplam 195 hastanın 86 'sı (%44.1) polikliniğe, 109 (%55.9) ise acil servise ayaktan başvurmuştur.Bu çalışmamıza aldığımız hastaların 112'si (%57.4) erkek , 83'ü (%42.6) ise erkekti.

Tablo 14: Cinsiyete göre yaş ortalaması

	CİNSİYET	N	Mean	Std. Deviation
YAŞ	Erkek	83	54,47	19,663
	Kadın	112	59,21	17,744

Yaş dağılımları açısından değerlendirdiğimizde 195 hastanın yaş ortalaması 57.16 ± 18.62 idi. Hastalardan en küçüğü 17 yaşında,en büyüğü ise 91 yaşındaydı. Erkek hastaların yaş ortalaması 54.4 ± 19.6 ; kadın hastaların yaş ortalaması ise 59.21 ± 17.74 olup aralarında anlamlı fark yoktu ($p:0.08$). (tablo 14)

Tablo 15: CTPA sonucu

		N	%
	Negatif	154	79,0
	Pozitif	41	21,0
	Toplam	195	100,0

Tablo 16: Başvurulan yere göre CTPA sonuçları

			CTPA		Toplam
			Negatif	Pozitif	
YER	Poliklinik	SAYI	76	10	86
		%	88,4%	11,6%	100%
	Acil	SAYI	78	31	109
		%	71,6%	28,4%	100%
Toplam		SAYI	154	41	195

P:0.04

CTPA çekilen 195 hastanın 154'de (%79) PTE sonucu negatif; 41 (%21) nin sonucu ise pozitif olarak gelmiştir (tablo 15). Yani bizim popülasyonun prevalansı % 21 oranında olmuştur. Polikliniğe başvurup CTPA çekilen 86 hastanın 10(%11,6) unun sonucu pozitif ,76 hastanın sonucu ise negatif geldi.Acil başvurusu ile CTPA çekilen 109 hastanın 31(%28,4) nin sonucu pozitif, 78 hastanın sonucu ise negatif geldi.Çalışmamızda göğüs hastalıkları polikliniğe oranla acil serviste daha fazla PTE vakası saptandığı ancak aralarında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (p:0.04) (tablo 16).

Tablo 17: CTPA sonucuna göre yaş ortalaması

	CTPA	N	Mean	Std. Deviation
YAŞ	negatif	154	55,92	18,379
	pozitif	41	61,98	19,272

P:0.065

CTPA ile pulmoner emboli pozitif saptananların yaş ortalaması 61.98 ± 19.2 ; negatif saptananların yaş ortalaması 55.92 ± 18.37 idi.Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P:0.065) (tablo 17).

Tablo 18: Wells skorlaması sonucu

	N	%
Zayıf Olasılık	134	68,7
Kuvvetli Olasılık	61	31,3
Toplam	195	100,0

195 hastanın Wells Klinik Skorlaması (dikotomize; 2 seviyeli: zayıf ve kuvvetli olasılık) göre 134'ü (%68.7) zayıf olasılık; 61'i (%31.3) ise kuvvetli olasılık şeklinde yorumlandı (tablo 18).

Tablo 19: Basitleştirilmiş modifiye geneva klinik skorlaması sonucu

	N	%
Olası	89	45,6
Olası Değil	106	54,4
Toplam	195	100,0

195 hastanın Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Klinik Skorlamasına göre (dikotomize; 2 seviyeli: olası ve olası değil) 106'sı (% 54.4) olası değil ;89'u (%45.6) ise olası olarak yorumlandı (tablo 19).

Tablo 20: Wells klinik skorlaması ile CTPA sonuçları arasındaki ilişki

			CTPA		Total
			Negatif	Pozitif	
WELLS	Zayıf	SAYI	129	5	134
	Olasılık	%	96.3%	3.7%	100%
	Kuvvetli	SAYI	25	36	61
	Olasılık	%	41%	59%	100%
Total		SAYI	154	41	195
		%	79%	21%	100,0%

P:0.001

Bu çalışmamızda Wells klinik skorlamasının zayıf olasılık dediği 134 hastanın 129 unun CTPA sonucu negatif;5 nin sonucu ise pozitif olarak geldi. Ayrıca aynı skorlamanın kuvvetli olasılık dediği 61 hastanın 25 nin CTPA sonucu negatif;36 sının sonucu ise pozitif olarak geldi. (tablo 20). Bu çalışmamızda Wells klinik skorlamasının PTE için duyarlılığı %87.8, özgüllüğü %83.8 olarak saptanmıştır. Sonuçlarla yapılan ki –kare analizinde p değeri 0.001(<0.05) olarak bulundu.Bundan dolayı Wells Klinik Skorlaması PTE için istatistiksel olarak anlamlı veri olarak kabul edildi.

Tablo 21: Basitleştirilmiş modifiye geneva skorlaması ile CTPA sonuçları arasındaki ilişki

			CTPA		Total
			Negatif	Pozitif	
GENEVA	Olası	SAYI	82	7	89
	Değil	%	92.1%	7.9%	100%
	Olası	SAYI	72	34	106
		%	67.9%	32.1%	100%
Total		SAYI	154	41	195
		%	79%	21%	100,0%

P:0.001

Bu çalışmamızda Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Klinik Skorlamasının olası değil dediği 89 hastanın 82 sinin CTPA sonucu negatif;7 sinin sonucu ise pozitif olarak gelmiştir. Ayrıca aynı skorlamanın olası dediği 106 hastanın 72 sinin CTPA sonucu negatif;34' nün sonucu ise pozitif olarak gelmiştir. (tablo 21) Bu çalışmamızda Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Klinik skorlamasının PTE için duyarlılığı %82.9, özgüllüğü %53.3 olarak saptanmıştır.Sonuçlarla yapılan ki –kare analizinde p değeri 0.001 (<0.05) olarak bulundu.Bundan dolayı Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Klinik Skorlamasının PTE için istatistiksel olarak anlamlı veri olarak kabul edildi.

Tablo 22: Wells klinik skorunun kullanım yerine göre etkinliği

YER			CTPA		Total
			Negatif	Positif	
Poliklinik	Zayıf Olasılık	SAYI	58	2	60
		%	96,7%	3,3%	100,0%
	Kuvvetli Olasılık	SAYI	18	8	26
		%	69,2%	30,8%	100,0%
	Total	SAYI	76	10	86
		%	88,4%	11,6%	100,0%
Acil servis	Zayıf Olasılık	SAYI	71	3	74
		%	95,9%	4,1%	100,0%
	Kuvvetli Olasılık	SAYI	7	28	35
		%	20,0%	80,0%	100,0%
	Total	SAYI	78	31	109
		%	71,6%	28,4%	100,0%

Tablo 23: Basitleştirilmiş modifiye geneva skorlamanun kullanım yerine göre etkinliği

YER			CTPA		Total
			Negatif	Positif	
Poliklinik	Olası Değil	SAYI	44	2	46
		%	95,7%	4,3%	100,0%
	Olası	SAYI	32	8	40
		%	80,0%	20,0%	100,0%
	Total	SAYI	76	10	86
		%	88,4%	11,6%	100,0%
Acil servis	Olası Değil	SAYI	38	5	43
		%	88,4%	11,6%	100,0%
	Olası	SAYI	40	26	66
		%	60,6%	39,4%	100,0%
	Total	SAYI	78	31	109
		%	71,6%	28,4%	100,0%

Çalışmamızda Wells ve Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skorlamalarının negatif prediktif değerlerinin de en yüksek olduğu yer poliklinik olup sırasıyla yüzdeleri % 96.7, %95.7 olarak gerçeleşmiştir. İki skorlamanın da pozitif prediktif değerinin en yüksek olduğu yer ise acil servis olup sırasıyla yüzdeleri % 80, %39.4 olarak hesapladık (Tablo 22, 23). Poliklinikte bu iki klinik skorunun ayrı

ayrı olarak kullanılmasının, emboli tanısının dışlanmasında daha kullanışlı olduğu; acil serviste ise emboli ön tanısının konulmasında daha etkin olduğu anlaşıldı.

Tablo 24: Wells ve Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skorlamalarının birlikte kullanımdaki etkinliği

Basitleştirilmiş Modifiye Geneva				CTPA		Total
				Negatif	Positif	
Olası Değil	WELLS	Zayıf Olasılık	SAYI	78	4	82
			%	95,1%	4,9%	100,0%
	Kuvvetli Olasılık	SAYI	4	3	7	
		%	57,1%	42,9%	100,0%	
	Total		SAYI	82	7	89
			%	92,1%	7,9%	100,0%
Olası	WELLS	Zayıf Olasılık	SAYI	51	1	52
			%	98,1%	1,9%	100,0%
	Kuvvetli Olasılık	SAYI	21	33	54	
		%	38,9%	61,1%	100,0%	
	Total		SAYI	72	34	106
			%	67,9%	32,1%	100,0%

Çalışmamızda Wells ve Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skorlamaları birlikte kullanıldığında ikisinin de düşük olasılık olarak belirttiği 82 hastanın 78 'nin (%95.6) CTPA sonucunda emboli saptanmamıştır. İki skorlamanın da yüksek olasılık belirttiği 54 hastanın 33'nün (%61.1) CTPA sonucunda emboli saptanmıştır. Negatif prediktif değer %95.6 ;pozitif prediktif değer %61.1 olarak hesapladık (Tablo 24). İki skorlama da birlikte kullanıldığında negatif prediktif değer,pozitif prediktif değere göre daha kullanışlı olduğu ve emboli tanısının dışlanmasında daha etkin olduğu anlaşılmaktadır.

5. TARTIŞMA

PTE mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Bundan dolayı erken tanı ve tedavi hayatidir. PTE tanısını koymak için ilk aşamada hastalıktan şüphelenmek gerekir. PTE semptom ve bulgularının spesifik olmaması, ayırıcı tanıda güçlükler olması ve tanısal amaçla kullanılan yöntemlere ait teknolojinin her merkezde bulunmaması nedeni ile PTE tanısında güçlükler yaşanmaktadır. PTE tanısında tanısal algoritmanın en önemli adımlarından biri klinik olasılığın belirlenip ileri aşamalara geçmektir. Bu amaçla bugüne kadar PTE tanı olasılığını önceden belirlemede kullanılmak üzere değişik parametrelerin kullanıldığı klinik olasılık skorlama sistemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmalardan birçok klinik olasılık skoru oluşturulmuştur.

Bizim çalışmamızda PTE tanısında kullanılan iki klinik olasılık skorlama yönteminin değerini; "Wells ve Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Klinik skorlamalarının" hem göğüs hastalıkları polikliniğine ve hem de acil servise başvuran hastalarda belirlemek ve bunları birbirleriyle karşılaştırmak amaçlandı.

Çalışmamızda CTPA çekilen 195 hastanın 154 (%79)'nün sonucu negatif; 41 (%21) nin sonucu ise pozitif olarak gelmiştir (Tablo 14). Yani çalışmamızda PTE şüphesi olan hastalarda PTE prevalansı % 21 olarak belirlenmiştir.

Hollanda'da Temmuz 2008 ve Kasım 2009 tarihleri arasında 7 hastahanedeki akut PTE şüphesi olan 807 hasta üzerinde yapılan prospektif çalışma ile dört klinik skorlama incelenmiştir. Bu çalışmayla dört klinik skorun kendi aralarında karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada akut PTE prevalansı %23 olarak bulunmuştur [53].

Wells skoru ile basitleştirilmiş modifiye edilmiş Cenevre skorunun kıyaslandığı bir çalışmada PTE prevalansı %19 olarak bulunmuştur [81].

Ardışık 300 hastada PTE 'nin klinik olasılığının; Wells Klinik Skorlaması ile prospektif olarak ve revize edilmiş Cenevre Skoru kullanılarak geriye dönük olarak değerlendirilmesiyle yapılan bir çalışmada PTE prevalansı % 16 olarak bulunmuştur [82].

2009 yılında yapılan bir çalışma da ise PTE ön tanısı ile CTPA çekilen 589 hastanın 55'inde yani %9'un da emboli saptanmıştır. Bu çalışma kesitsel olarak yapılmıştır [83]. Yapılan araştırmalarda, farklı prevalans sonuçları

saptanabilmektedir. Çalışmamızda prevalens sonucu % 21 olarak bulunmuştur. Bu sonuç diğer çalışmalarla kıyaslandığında çok uç olmaması açısından önemlidir. PTE şüphesi olan her hastada CTPA çekilmesi, embolisi olmayan bir çok hastanın radyasyona maruz kalmasına neden olmaktadır. Buna engel olmak için klinik skorlama ve D-dimer kombine edilerek, PTE şüphesi olan hastalarda prevalans oranları artırılabilir.

Wells ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif bir çalışmada ;Wells klinik skorlaması ≤ 4 yani zayıf olasılık çıkan olguların sadece %7.8'inde PTE saptanmış, buna karşın %92.2'in de ise PTE saptanmamıştır [84].

Hollanda'da 2002 - 2004 yılları arasında 12 merkezde 3306 hasta üzerinde yapılan prospektif çalışmada Wells Klinik Skorlamanın dikotomize yöntemi ile trikomitize yöntemi ile emboli skorlaması yapılmıştır. Wells klinik skorlamanın dikotomize yönteminin duyarlılığı % 71, özgüllüğü ise % 41 olarak bulunmuştur. Ayrıca klinik pratikte dikotomize skorlamanın trikomitize skorlamadan daha etkili olduğu görülmüştür [85].

Klinik olarak PTE'den şüphelenilen 339 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada Wells skoru ile Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skoru karşılaştırılmıştır. Yapılan bu çalışmada Wells Klinik Skorlamasına göre PTE kuvvetli olasılık olarak değerlendirilen 104 hastanın 46'sında ; PTE zayıf olasılık olarak değerlendirilen 235 hastadan 19'unda PTE tanısı konulmuştur. Bu çalışmanın Wells Klinik Skorlamanın dikotomize yöntemi için duyarlılığı % 70, özgüllüğü ise % 78 olarak bulunmuştur. Aynı hastalar Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skoruna göre değerlendirdiğinde PTE olası denilen 115 hastanın 43'ünde; PTE olası değil denilen 224 hastanın 22'sinde PTE tanısı konulmuştur. Bu çalışmanın Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skorunun dikotomize yöntemi için duyarlılığı % 66, özgüllüğü ise % 72 olarak bulunmuştur. İki klinik skorlama da anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada Wells Klinik Skorlaması ,Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skorundan duyarlılık ve özgüllük bakımından daha üstün bulunmuştur [81].

Arjantin 'de bir hastanede 2006 ile 2011 yılları arasında yapılan prospektif bir çalışmaya 613 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada Wells Klinik Skorlamanın dikotomize yönteminin duyarlılığı % 65, özgüllüğü ise % 81 olarak bulunmuştur [86].

922 hasta ile yapılan bir PTE çalışmasında Wells Klinik Skorlamana göre zayıf olasılık olarak değerlendirilen 722 hastanın 95 inde; kuvvetli olasılık olarak değerlendirilen 200 hastanın 112'sinde PTE tanısı konulmuştur.Yapılan bu çalışmada Wells Klinik Skorlamasının duyarlılığı % 54, özgüllüğü ise % 87 olarak bulunmuştur [87].

7268 şüpheli emboli hastası ile yapılan bir meta analizde PTE çalışmasında Wells Klinik Skorlaması kullanılmıştır.Bu çalışmada kuvvetli olasılık olarak değerlendirilen 2045 hastanın 858'inde; zayıf olasılıkolarak değerlendirilen 5223 hastanın 783 'ünde PTE tanımlanmıştır. Bu çalışmada bu yöntemin duyarlılığı % 53, özgüllüğü ise % 79 olarak bulunmuştur [88].

İki prospektif çalışmanın birleştirilmesi ile 1049 hasta üzerinde yapılan analizde Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skorunun etkinliği araştırılmıştır.PTE olası olarak tanımlanan 368 hastadan 129 'unda; PTE olası değil olarak tanımlanan 681 hastanın ise 81' inde PTE saptanmıştır.Bu çalışmada Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skorunun duyarlılığı % 61 ,özgüllüğü ise % 71 olarak bulunulmuştur.Bu çalışmada bu skorlama yöntemi PTE için anlamlı bulunmuştur[82].

Hollanda'da temmuz 2008 ve kasım 2009 tarihleri arasında 7 hastahanedeki akut PTE şüphesi ile acil servis ve polikliniğe başvuran 807 hasta üzerinde yapılan prospektif çalışma ile dört klinik skorlama incelenmiştir. Bu çalışmayla dört klinik skorun kendi aralarında karşılaştırılması ve D-dimer sonucu ile kombine edilerek başarı-başarısızlıkları araştırılmıştır. Bu çalışmada Wells Klinik Skorunun duyarlılığı % 52, özgüllüğü %80; Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skorunun duyarlılığı % 49,özgüllüğü %78;Basitleştirilmiş Wells Klinik Skorunun duyarlılığı %65,özgüllüğü %70; Modifiye Geneva Skorunun duyarlılığı % 52, özgüllüğü %75 olarak bulunmuştur.Bu çalışmada Wells Klinik Skoru, Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skoru ile benzer sonuç vermesine rağmen daha etkili bulunmuştur.Ayrıca bu çalışma PTE için 4 klinik skorlamanın karşılaştırıldığı kapsamlı bir araştırma olması nedeniyle önem taşımaktadır [53]. Bu çalışmada prediktif değerler hesaplanmadığından dolayı çalışmamızla mukayese edilememiştir.

Biz çalışmamızda Wells Klinik Skorlamasının PTE için duyarlılığı %87.8, özgüllüğü %83.8; Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Klinik Skorlamasının PTE için duyarlılığını, ise %82.9, özgüllüğü %53.3 olarak saptadık.İki klinik skorlamada

istatistiksel olarak anlamlıydı. İki klinik skoru karşılaştırdığımızda wells klinik skorlaması, basitleştirilmiş modifiye geneva skorundan hem duyarlılık hem de özgüllük açısından daha güçlü bulduk. Ayrıca bu iki klinik skorunun sonuçları ile diğer çalışmaların sonuçları ile kıyaslandığında sonuçlarımızın benzer olduğunu gördük. Dolayısıyla Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skorlaması da her maddeye aynı puanın verilmesi açısından hatırlanması kolay olduğundan, Wells klinik skorlamasına alternatif olarak kullanılabilir.



6. SONUÇLAR

1- Çalışmamızda PTE prevalansı % 21 olarak gerçekleşmiştir. Bu sonucun düşük olmaması nedeniyle fakültemiz acil servis ve göğüs hastalıkları polikliniğinde çalışan hekimlerin PTE tanısındaki yaklaşımlarının kötü olmadığını anlamaktayız.

2- Wells ve Basitleştirilmiş Modifiye Geneva klinik skorlamalarının PTE için duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla % 87.8, % 83.8 ile % 82.9, % 53.3 olarak sonuçlanmıştır. Her iki skorlamada PTE için anlamlı bulunmuştur. Ayrıca PTE tanısında Wells skoru, Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skorundan daha etkin olduğunu belirledik.

3- Poliklinikte bu iki klinik skorunun ayrı ayrı kullanılmasının emboli tanısının dışlanmasında daha kullanışlı olduğu (negatif prediktif değerleri Wells % 96.7, Basitleştirilmiş Modifiye Geneva %95.7); acil serviste ise emboli ön tanısının konulmasında (pozitif prediktif değerleri sırasıyla % 80, %39.4) daha etkin olduğu anlaşıldı.

4- Wells ve Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skoru birlikte kullanıldığında negatif prediktif değerin (%95.6), pozitif prediktif değere (%61.1) göre daha kullanışlı olduğu ve emboli tanısının dışlanmasında daha etkin olduğu anlaşılmaktadır.

5- Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skorlaması da(p: 0.001) her maddeye aynı puanın verilmesi açısından hatırlanması kolay olduğundan, Wells klinik skorlamasına (p:0.001) alternatif olarak kullanılabilir olduğunu saptadık.

6- Mevcut sonuçlar Wells ve Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skorlarının PTE varlığını göstermekteki etkinliğini kanıtlamak açısından önemlidir ve hastalar tanısasal amaçlı invaziv testler yapılmadan önce klinik bulguları ve risk skorlama sistemleri iyi incelenmelidir.

7. KAYNAKÇA

- [1] D. A. Sandler ve J. F. Martin, “Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis?”, *J. R. Soc. Med.*, c. 82, sy 4, ss. 203-205, Nis. 1989.
- [2] F. Uresandi *vd.*, “[Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism]”, *Arch. Bronconeumol.*, c. 40, sy 12, ss. 580-594, Ara. 2004.
- [3] “Arseven O (2008). Venöz tromboembolizm. İçinde: TTD Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler. Özlü T, Metintaş M, Ardıç S. (Ed.). Ankara. S:341-356.”, .
- [4] A. T. Cohen, M. Dobromirski, ve M. M. P. Gurwith, “Managing pulmonary embolism from presentation to extended treatment”, *Thromb. Res.*, c. 133, sy 2, ss. 139-148, Şub. 2014.
- [5] L. Altıntop, T. Yardan, B. Cander, S. Findik, ve O. Yılmaz, “An increase of BNP levels in massive pulmonary embolism and the reduction in response to the acute treatment”, *Resuscitation*, c. 65, sy 2, ss. 225-229, May. 2005.
- [6] J. Hirsh ve J. Hoak, “Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association”, *Circulation*, c. 93, sy 12, ss. 2212-2245, Haz. 1996.
- [7] A. K. Sista, W. T. Kuo, M. Schiebler, ve D. C. Madoff, “Stratification, Imaging, and Management of Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism”, *Radiology*, c. 284, sy 1, ss. 5-24, 2017.
- [8] M. Johansson, L. Johansson, ve M. Lind, “Incidence of venous thromboembolism in northern Sweden (VEINS): a population-based study”, *Thromb. J.*, c. 12, sy 1, s. 6, Mar. 2014.
- [9] F. R. Rosendaal, “Risk factors for venous thrombotic disease”, *Thromb. Haemost.*, c. 82, sy 2, ss. 610-619, Ağu. 1999.
- [10] M. Nijkeuter *vd.*, “The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: Clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study”, *Chest*, c. 131, sy 2, ss. 517-523, Şub. 2007.

- [11] J. Wicki, T. V. Perneger, A. F. Junod, H. Bounameaux, ve A. Perrier, “Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score”, *Arch. Intern. Med.*, c. 161, sy 1, ss. 92-97, Oca. 2001.
- [12] “İliçin S, Biberoglu K, Suleymanlar G, Ünal S. Dç Hastalıkları. Güneş kitabevi, İstanbul 2003; 2:815-22”, .
- [13] A. W. Tsai, M. Cushman, W. D. Rosamond, S. R. Heckbert, J. F. Polak, ve A. R. Folsom, “Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology”, *Arch. Intern. Med.*, c. 162, sy 10, ss. 1182-1189, May. 2002.
- [14] “Torbicki A, van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Task Force Report . Guidelines on Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J.* 2000; 21:1301-1336”, .
- [15] M. G. Beckman, W. C. Hooper, S. E. Critchley, ve T. L. Ortel, “Venous thromboembolism: a public health concern”, *Am. J. Prev. Med.*, c. 38, sy 4 Suppl, ss. S495-501, Nis. 2010.
- [16] P. W. Kamphuisen, G. Agnelli, ve M. Sebastianelli, “Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke”, *J. Thromb. Haemost. JTH*, c. 3, sy 6, ss. 1187-1194, Haz. 2005.
- [17] “Metintas S. Venöz Trombüs ve Pulmoner Tromboemboli Epidemiyolojisi. Dçinde: Metintaş M, (ed). Pulmoner Tromboemboli. ASD Toraks Yayınları, Eskisehir 2001; ss: 3-20.”, .
- [18] “Erkan Levent. Pulmoner Tromboembolizm Özel Sayısı. Ed. Numan Numanoglu. Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları. Vol:1, No:3, Aralık 2003.”.
- [19] S. Behravesht vd., “Pathogenesis of Thromboembolism and Endovascular Management”, *Thrombosis*, c. 2017, s. 3039713, 2017.
- [20] “Arseven O (2010). Pulmoner tromboembolizm. İçinde: Solunum sistemi ve hastalıkları-Temel başvuru kitabı. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (Ed). İstanbul Tıp Kitabevi. S:1185-1217”, .
- [21] S. V. Konstantinides vd., “2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism”, *Eur. Heart J.*, c. 35, sy 43, ss. 3033-3069, 3069a-3069k, Kas. 2014.

- [22] M. Nijkeuter, M. M. C. Hovens, B. L. Davidson, ve M. V. Huisman, "Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review", *Chest*, c. 129, sy 1, ss. 192-197, Oca. 2006.
- [23] R. H. White, "The epidemiology of venous thromboembolism", *Circulation*, c. 107, sy 23 Suppl 1, ss. I4-8, Haz. 2003.
- [24] J. A. Heit *vd.*, "Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study", *Arch. Intern. Med.*, c. 162, sy 11, ss. 1245-1248, Haz. 2002.
- [25] V. F. Tapson, "Acute pulmonary embolism", *N. Engl. J. Med.*, c. 358, sy 10, ss. 1037-1052, Mar. 2008.
- [26] T. M. Hyers, "Venous thromboembolism", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 159, sy 1, ss. 1-14, Oca. 1999.
- [27] J. E. Dalen, "Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis", *Chest*, c. 122, sy 4, ss. 1440-1456, Eki. 2002.
- [28] E. S. Darze *vd.*, "Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit", *Chest*, c. 128, sy 4, ss. 2576-2580, Eki. 2005.
- [29] M. D. Howell, J. M. Geraci, ve A. A. Knowlton, "Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study", *J. Clin. Epidemiol.*, c. 54, sy 8, ss. 810-816, Ağu. 2001.
- [30] O. T. Rutschmann *vd.*, "Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease?", *Thorax*, c. 62, sy 2, ss. 121-125, Şub. 2007.
- [31] S. Sallah, J. Y. Wan, ve N. P. Nguyen, "Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics", *Thromb. Haemost.*, c. 87, sy 4, ss. 575-579, Nis. 2002.
- [32] A. B. Shinagare *vd.*, "Incidence of pulmonary embolism in oncologic outpatients at a tertiary cancer center", *Cancer*, c. 117, sy 16, ss. 3860-3866, Ağu. 2011.

- [33] H. K. Chew, T. Wun, D. Harvey, H. Zhou, ve R. H. White, "Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers", *Arch. Intern. Med.*, c. 166, sy 4, ss. 458-464, Şub. 2006.
- [34] S. E. Stone ve T. A. Morris, "Pulmonary embolism during and after pregnancy", *Crit. Care Med.*, c. 33, sy 10 Suppl, ss. S294-300, Eki. 2005.
- [35] A. Abdul Sultan, J. West, L. J. Tata, K. M. Fleming, C. Nelson-Piercy, ve M. J. Grainge, "Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England", *BMJ*, c. 347, s. f6099, Kas. 2013.
- [36] Ø. Lidegaard, I. Milsom, R. T. Geirsson, ve F. E. Skjeldestad, "Hormonal contraception and venous thromboembolism", *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, c. 91, sy 7, ss. 769-778, Tem. 2012.
- [37] O. Wu, "Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism", *Gend. Med.*, c. 2 Suppl A, ss. S18-27, 2005.
- [38] J. S. Levine, D. W. Branch, ve J. Rauch, "The antiphospholipid syndrome", *N. Engl. J. Med.*, c. 346, sy 10, ss. 752-763, Mar. 2002.
- [39] British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group, "British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism", *Thorax*, c. 58, sy 6, ss. 470-483, Haz. 2003.
- [40] G. Okumus *vd.*, "Hereditary thrombophilic risk factors and venous thromboembolism in Istanbul, Turkey: the role in different clinical manifestations of venous thromboembolism", *Clin. Appl. Thromb. Off. J. Int. Acad. Clin. Appl. Thromb.*, c. 14, sy 2, ss. 168-173, Nis. 2008.
- [41] G. Piazza ve S. Z. Goldhaber, "Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis", *Circulation*, c. 114, sy 2, ss. e28-32, Tem. 2006.
- [42] M. Abdollahi, M. Cushman, ve F. R. Rosendaal, "Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use", *Thromb. Haemost.*, c. 89, sy 3, ss. 493-498, Mar. 2003.
- [43] J. L. Carson *vd.*, "The clinical course of pulmonary embolism", *N. Engl. J. Med.*, c. 326, sy 19, ss. 1240-1245, May. 1992.

- [44] “Arseven O, Sevinç C, Alatağ F et al. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşım Raporu. Türk Toraks Dergisi 2009;10:7-37”, .
- [45] “Fedullo PF, Morris TA. Pulmonary Thromboembolism Chapter 48. In: Murray and Nadel’s Textbook of Respiratory Medicine, 4th ed. 2005; Vol 1:1425-58”.
- [46] “Arseven O. Pulmoner tromboemboli”de klinik ve laboratuvar bulguları, tanı yaklaşımı. Metintaş M, (ed). Pulmoner Tromboemboli. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları, 2001: 95-110.” .
- [47] “Cam AJ, Luscher TF, Serruys P. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, Blackwell Publishing 2006; 36:1067-88.”, .
- [48] D. W. Ramzi ve K. V. Leeper, “DVT and pulmonary embolism: Part I. Diagnosis”, *Am. Fam. Physician*, c. 69, sy 12, ss. 2829-2836, Haz. 2004.
- [49] M. Miniati vd., “Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED)”, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 154, sy 5, ss. 1387-1393, Kas. 1996.
- [50] P. S. Wells vd., “Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism”, *Ann. Intern. Med.*, c. 129, sy 12, ss. 997-1005, Ara. 1998.
- [51] “Yung GL, Fedullo PF. Disorders of the pulmonary circulation Part IX; Pulmonary Thromboembolic Disease in: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, eds. Fishman’s Pulmonary Diseases and Disorders. 4th ed. Philadelphia: 2008;Vol 2:1423-1447”, .
- [52] M. S. Runyon, W. B. Webb, A. E. Jones, ve J. A. Kline, “Comparison of the unstructured clinician estimate of pretest probability for pulmonary embolism to the Canadian score and the Charlotte rule: a prospective observational study”, *Acad. Emerg. Med. Off. J. Soc. Acad. Emerg. Med.*, c. 12, sy 7, ss. 587-593, Tem. 2005.
- [53] R. A. Douma vd., “Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study”, *Ann. Intern. Med.*, c. 154, sy 11, ss. 709-718, Haz. 2011.
- [54] D. F. Worsley, A. Alavi, J. M. Aronchick, J. T. Chen, R. H. Greenspan, ve C. E. Ravin, “Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary

- embolism: observations from the PIOPED Study”, *Radiology*, c. 189, sy 1, ss. 133-136, Eki. 1993.
- [55] “Ozkan R. Tanıda Konvansiyonel Radyoloji, Tomografi, Manyetik Rezonans. Metintağ M, (ed). Pulmoner Tromboemboli. Eskiğehir, ASD Toraks Yayınları, 2001:110-119.”, .
- [56] “Arseven O, Okumuş N.G, Öngen G, Müsellim B. TTD Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2015. Mart 2015,İstanbul”, .
- [57] “Gerges C, Sajer NS, Lang IM. Right ventricle in acute and chronic pulmonary embolism (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ* 2014;4(3):378-386”, .
- [58] S. Grifoni *vd.*, “Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction”, *Circulation*, c. 101, sy 24, ss. 2817-2822, Haz. 2000.
- [59] P. de Moerloose *vd.*, “Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated D-dimer ELISA to exclude pulmonary embolism”, *Thromb. Haemost.*, c. 75, sy 1, ss. 11-13, Oca. 1996.
- [60] P. D. Stein *vd.*, “D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review”, *Ann. Intern. Med.*, c. 140, sy 8, ss. 589-602, Nis. 2004.
- [61] “Er M. Pulmoner emboliye tanısal yaklaşım. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2015; 3 (1): 1-15”.
- [62] S. Goodacre, F. Sampson, S. Thomas, E. van Beek, ve A. Sutton, “Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis”, *BMC Med. Imaging*, c. 5, s. 6, Eki. 2005.
- [63] A. Cogo *vd.*, “Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study”, *BMJ*, c. 316, sy 7124, ss. 17-20, Oca. 1998.
- [64] P. D. Stein *vd.*, “Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III)”, *Ann. Intern. Med.*, c. 152, sy 7, ss. 434-443, W142-143, Nis. 2010.
- [65] “Sadıç M, Koca G (2015). Ventilasyon-Perfüzyon sintigrafisi ile olasılık değerlendirme ve yorumlama kriterleri. İçinde: Pulmoner Embolide

VentilasyonPerfüzyon Sintigrafisi. Gültekin SS (Ed.). Derman Tıbbi Yayıncılık-Ankara. S:23-33.”, .

- [66] P. D. Stein, J. W. Henry, ve A. Gottschalk, “Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch”, *Radiology*, c. 210, sy 3, ss. 689-691, Mar. 1999.
- [67] C. Lorut, M. Ghossains, M. H. Horellou, A. Achkar, J. Fretault, ve J. P. Laaban, “A noninvasive diagnostic strategy including spiral computed tomography in patients with suspected pulmonary embolism”, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 162, sy 4 Pt 1, ss. 1413-1418, Eki. 2000.
- [68] P. D. Stein vd., “Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism”, *N. Engl. J. Med.*, c. 354, sy 22, ss. 2317-2327, Haz. 2006.
- [69] T. Powell ve N. L. Müller, “Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace the ventilation-perfusion scan?”, *Clin. Chest Med.*, c. 24, sy 1, ss. 29-38, v, Mar. 2003.
- [70] G. John, C. Marti, P.-A. Poletti, ve A. Perrier, “Hemodynamic indexes derived from computed tomography angiography to predict pulmonary embolism related mortality”, *BioMed Res. Int.*, c. 2014, s. 363756, 2014.
- [71] G. Agnelli ve C. Becattini, “Anticoagulant treatment for acute pulmonary embolism: a pathophysiology-based clinical approach”, *Eur. Respir. J.*, c. 45, sy 4, ss. 1142-1149, Nis. 2015.
- [72] S. Schulman, “Advantages and limitations of the new anticoagulants”, *J. Intern. Med.*, c. 275, sy 1, ss. 1-11, Oca. 2014.
- [73] S. Schulman vd., “A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group”, *N. Engl. J. Med.*, c. 332, sy 25, ss. 1661-1665, Haz. 1995.
- [74] C. Kearon vd., “Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines”, *Chest*, c. 141, sy 2 Suppl, ss. e419S-e496S, Şub. 2012.

- [75] “Hasanoğlu HC. Trombolitik tedavi: kime, ne zaman, nasıl? Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2015; 3 (1): 34-44”, .
- [76] O. Sanchez, B. Planquette, ve G. Meyer, “Management of massive and submassive pulmonary embolism: focus on recent randomized trials”, *Curr. Opin. Pulm. Med.*, c. 20, sy 5, ss. 393-399, Eyl. 2014.
- [77] “Oğuz Ş, Öztürk MH. Pulmoner vasküler patolojilerde girişimsel radyolojinin yeri. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2015; 3 (1): 147-157.”, .
- [78] A. Ataya, J. Cope, A. Shahmohammadi, ve H. Alnuaimat, “Do patients with submassive pulmonary embolism benefit from thrombolytic therapy?”, *Cleve. Clin. J. Med.*, c. 83, sy 12, ss. 923-932, Ara. 2016.
- [79] M. J. Garcia, “Endovascular Management of Acute Pulmonary Embolism Using the Ultrasound-Enhanced EkoSonic System”, *Semin. Interv. Radiol.*, c. 32, sy 4, ss. 384-387, Ara. 2015.
- [80] A. Y. Y. Lee vd., “Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer”, *N. Engl. J. Med.*, c. 349, sy 2, ss. 146-153, Tem. 2003.
- [81] A. Penaloza, C. Melot, ve S. Motte, “Comparison of the Wells score with the simplified revised Geneva score for assessing pretest probability of pulmonary embolism”, *Thromb. Res.*, c. 127, sy 2, ss. 81-84, Şub. 2011.
- [82] F. A. Klok vd., “Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism”, *Arch. Intern. Med.*, c. 168, sy 19, ss. 2131-2136, Eki. 2008.
- [83] W. B. Hall vd., “The prevalence of clinically relevant incidental findings on chest computed tomographic angiograms ordered to diagnose pulmonary embolism”, *Arch. Intern. Med.*, c. 169, sy 21, ss. 1961-1965, Kas. 2009.
- [84] “Wells PS, Anderson DR, Rodger 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. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416-420.”, .
- [85] A. van Belle vd., “Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography”, *JAMA*, c. 295, sy 2, ss. 172-179, Oca. 2006.

- [86] M. L. Posadas-Martínez, F. J. Vázquez, D. H. Giunta, G. D. Waisman, F. G. B. de Quirós, ve E. Gándara, “Performance of the Wells score in patients with suspected pulmonary embolism during hospitalization: a delayed-type cross sectional study in a community hospital”, *Thromb. Res.*, c. 133, sy 2, ss. 177-181, Şub. 2014.
- [87] M. Righini, G. LE Gal, A. Perrier, ve H. Bounameaux, “Clinical probability assessment of pulmonary embolism by the Wells’ score: is the easiest the best?”, *J. Thromb. Haemost. JTH*, c. 4, sy 3, ss. 702-704, Mar. 2006.
- [88] N. van Es *vd.*, “The original and simplified Wells rules and age-adjusted D-dimer testing to rule out pulmonary embolism: an individual patient data meta-analysis”, *J. Thromb. Haemost. JTH*, c. 15, sy 4, ss. 678-684, 2017.