



T.C.

**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PULMONER TROMBOEMBOLİLİ HASTALARIN
KLİNİK, LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ VE ALTI
AYLIK TAKİPLERİNDE NÜKS VE TEDAVİYE BAĞLI
KOMPLİKASYONLARIN TAKİBİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İBRAHİM HALİL ÜNEY

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. AHMET ARISOY

2019 VAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimini almaktan onur ve mutluluk duyduğum Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nın, bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, büyük bir özveri ile eğitimime katkıda bulunan çok değerli hocaları, başta tez danışmanım Doç. Dr. Ahmet Arısoy'a, Doç. Dr. Selami Ekin'e, Doç. Dr. Selvi Aşker'e, Doç. Dr. Hülya Günbatar'a, Doç. Dr. Aysel Sünnetçioğlu'na, Dr. Öğr. Üyesi Hanifi Yıldız'a, Dr. Öğr. Üyesi Buket Mermit Çilingir'e;

Benim gibi ihtisasını tamamlamaya çalışan ve beraber uyum içerisinde çalıştığım, güler yüzlerini hiç eksik etmeyen tüm asistan arkadaşlarıma;

Beraber çalışırken yardımlarını esirgemeyen huzur ve mutluluk içerisinde görevimi yapmamı sağlayan Göğüs Hastalıkları Kliniği'nin tüm hemşire, personel ve sekreterlerine;

İş arkadaşlığının ötesine geçip benimle beraber güzellikleri yaşayan değerli dostlarıma ve 'ânı' benle yaşayanlara;

Eğitim hayatım boyunca bana desteğini esirgemeyen canım annem, babam ve kardeşlerime, bu süreçte beni yalnız bırakmayan eşime ve hayatıma renk katan kızıma;

Sonsuz Teşekkürler...

ÖZET

Giriş ve Amaç

Pulmoner tromboemboli mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, tanısı zor olabilen fakat önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Bu çalışmamızda pulmoner emboli tanısı alan hastaların, klinik belirti ve bulgularını, risk faktörlerini, laboratuvar sonuçlarını, klinik skorlamaların ve radyolojik görüntülemelerin tanıdaki yerlerini, altı aylık takiplerinde hastalık ve tedaviye bağlı komplikasyonları değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca kazanılmış risk faktörü olan pulmoner embolili olgularda genetik mutasyonları ve trombofilik durumları tespit etmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışmamız daha önce venöz tromboemboli (VTE) öyküsü ve antikoagülasyon kullanım öyküsü olmayan, göğüs hastalıkları polikliniğine, acil servisine başvuran veya başka bir nedenle hastanede yatarken pulmoner tromboemboli tanısı alan 60 hastaya ait verilerin incelendiği prospektif bir araştırmadır.

Bulgular

Olguların ortalama yaşı $59,9 \pm 18,7$ idi, %51,6'sı 65 yaşın üzerindedi. Çalışmaya alınan olguların en sık başvuru şikâyeti nefes darlığı, batıcı göğüs ağrısı idi. En sık görülen bulgular ise takipne ve taşikardi idi. Olguların yarısına yakınının özgeçmişinde en az bir komorbid hastalık vardı. Olgulara eşlik eden en sık iki komorbid durum hipertansiyon ve kardiyak hastalıklar idi. Olguların tümünde en az bir risk faktörü, yarısından fazlasında ise en az iki risk faktörü mevcut iken ortalama risk faktörü sayısı 2,5 idi. Olguların genetik tetkiklerde olgu başına ortalama 2 mutasyon görülürken daha çok heterozigot mutasyonlar ön planda idi, en sık plazminojen aktivatörü inhibitörü tip 1 (PAI-1) ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTFHR) heterozigot mutasyonları görüldü. Olguların bilgisayarlı tomografisinde trombüs lokalizasyonu en sık sağ ana pulmoner arterdeydi.

Sonuçlar

Pulmoner emboli toplumun yaşlanması ve buna bağlı risk faktörlerinin artması ile birlikte daha çok görülen ve önemi daha da artan bir hastalık olmaya devam etmektedir. Olgularımızın tamamında en az bir tane kazanılmış risk faktörü olduğundan, anamnez derinleştirilirse neredeyse her hastada kazanılmış risk faktörü bulunabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca yine pulmoner emboli tanısı almış olguların tamamına yakınında genetik veya trombofilik durumlar tespit edilebileceğini düşünüyoruz.

İmmobilizasyon ve obezitenin VTE ile en sık ilişkili önlenebilir risk faktörleri olması sonucuna ulaşılmış ve tanısal algoritmalarda yeni klinik tahmin skorlamaları geliştirilmesi kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antikoagülanlar; Derin ven trombozu; Pulmoner emboli; Risk faktörleri; Trombofili

ABSTRACT

Introduction

Pulmonary thromboembolism is a disease with high mortality and morbidity, can be recurrent, sometimes it is difficult to diagnose but it is preventable and treatable. In this study, we aimed to evaluate the clinical signs and symptoms, risk factors, laboratory results, clinical scoring and radiological imaging of the patients diagnosed with pulmonary embolism, and the disease and treatment-related complications in the six-month follow-up. We also aimed to detect genetic mutations and thrombophilic conditions in pulmonary embolism patients with acquired risk factors.

Materials and Methods

The present study was a prospective study in which 60 subjects who had no history of venous thromboembolism (VTE) or anticoagulation use, who presented to the chest diseases policlinic, emergency department or who were diagnosed as pulmonary thromboembolism while hospitalized for another reason.

Results

The mean age of the subjects was 59.9 ± 18.7 years, 51.6% of them were over 65 years. The most common presenting complaints were shortness of breath and stabbing chest pain. The most common findings were tachypnea and tachycardia. Nearly half of the subjects had at least one comorbid disease. Hypertension and cardiac diseases were the two most common comorbid conditions. There were at least one risk factor in all cases and at least two risk factors in more than half of the cases, while the mean number of risk factors was 2,5. In the genetic analysis of the cases, average 2 mutations were observed in per case and heterozygous mutations were the most common. The most common mutations were plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and methylenetetrahydrofolate reductase (MTFHR) heterozygote mutations. Thrombus localization was mostly in the right main pulmonary artery on computed tomography.

Conclusions

Pulmonary embolism continues to be a more prevalent disease with increasing age and associated risk factors. Since there is at least one acquired risk factor in all of our cases, we think that almost every patient may have acquired risk factor if the history is deepened. We also think that genetic or thrombophilic conditions may be detected in almost all cases diagnosed with pulmonary embolism. It has been concluded that immobilization and obesity are the most common preventable risk factors associated with VTE and new clinical prediction scores have been developed in diagnostic algorithms.

Keywords: Anticoagulants; Deep Vein Thrombosis; Pulmonary Embolism; Risk Factors; Thrombophilia

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	VI
TABLOLAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
GRAFİK DİZİNİ	VIII
KISALTMALAR DİZİNİ	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Pulmoner Emboli	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etyopatogenez ve Risk Faktörleri	4
2.1.3. Klinik Değerlendirme	6
2.1.4. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri	10
2.1.5. Tanı Yaklaşımı ve Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi	14
2.1.6. Tedavi Yaklaşım	18
2.2. Pulmoner Embolide Trombofilik Değerlendirme	22
3. MATERYAL VE METOD	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR	49

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Venöz tromboembolizm risk faktörleri	5
Tablo 2. Pulmoner tromboembolizmde semptom ve klinik bulgular.....	7
Tablo 3. Wells (Kanada) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması	8
Tablo 4. Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması	9
Tablo 5. Pulmoner emboli dışlama kriterleri(PERC)	9
Tablo 6. PTE'li hastalarda saptanabilecek akciğer grafisi bulguları	10
Tablo 7. PTE'li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları	11
Tablo 8. PTE'de ekokardiyografide saptanan durumlar	13
Tablo 9. Orijinal ve başitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi(PESI)....	17
Tablo 10. Akut PTE'li hastalarda erken mortalite riskine göre sınıflama	18
Tablo 11. Uzun süreli antikoagülan tedavi alan hastalarda kanama risk değerlendirmesi (ACCP skoru).....	19
Tablo 12. Ülkemizdeki kalıtsal risk faktörlerinin sağlıklı toplumda ve hasta gruplarındaki oranları	24
Tablo 13. Özgeçmiş Özellikleri	29
Tablo 14. Kazanılmış Risk Faktörlerinin Sıklığı	29
Tablo 15. Olguların Başvuru Anındaki Laboratuvar Değerleri	31
Tablo 16. PESI ve sPESI Skorlamalarının Minimum, Maksimum ve Ortalama Değerleri	35
Tablo 17. İdame Tedavideki Antikoagülasyon	37
Tablo 18. Mortalite Oranları	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda BT öncelikli tanısal yaklaşım	15
Şekil 2. Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda V/Q öncelikli tanısal yaklaşım ..	15
Şekil 3. Masif pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması	16
Şekil 4. PTE'de tedavi yaklaşımı	20
Şekil 5. Risk değerlendirmesine göre önerilen tedavi stratejisi	21
Şekil 6. Pulmoner Arterdeki Trombüs Lokalizasyonları	34

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. Cinsiyet Oranları	27
Grafik 2. Semptomların Sıklığı	27
Grafik 3. Bulguların Görülme Sıklığı	28
Grafik 4. DVT Semptom ve Bulguları Görülme Sıklığı	28
Grafik 5. Wells Skorlaması	30
Grafik 6. Kategorilendirilmiş D-Dimer Değer Aralıklarına Göre Hasta Sayıları ...	31
Grafik 7. Genetik Mutasyonların Sıklığı	32
Grafik 8. EKG Bulguları	33
Grafik 9. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi Bulgular	33
Grafik 10. Eko Bulguları	35
Grafik 11. Olguların PESI ve sPESI Skorlamalarına Göre Risk Grupları	36
Grafik 12. Mortalite Riskine Göre Sınıflandırma	36
Grafik 13. Hastaların Ayaktan veya Yatarak Tedavi Oranları	38

KISALTMALAR DİZİNİ

AKG	: Arteriyel Kan Gazı
AMI	: Akut Miyokard Enfarktüsü
APC	: Aktive Protein C
BNP	: Brain Natriuretik Peptid
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	: Derin Ven Trombozu
EKG	: Elektrokardiyografi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KTEPH	: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon
KVA	: K Vitamini Antagonistleri
MDBT	: Multidedektör Bilgisayarlı Tomografi
MTFHR	: Metilentetrahidrofolat Redüktaz
NTproBN	: N-terminal Pro Brain Natriuretik peptid
PAI-1	: Plazminojen Aktivatörü İnhibitörü Tip 1
PE	: Pulmoner Emboli
PESI	: Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi
PTE	: Pulmoner Tromboembolizm
RVD	: Sağ Ventrikül Disfonksiyonu
SH	: Standart (fraksiyone olmamış) Heparin
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
sPESI	: Basitleştirilmiş PESI
SVO	: Serebrovasküler Olay
VKİ	: Vena Kava İnfior
VTE	: Venöz Tromboembolizm
V/Q	: Ventilasyon-Perfüzyon
YOAK	: Yeni Oral Antikoagülanlardır

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner Emboli (PE), pulmoner arter ya da dallarının trombüs, tümör, hava, kemik iliği, yağ, artroplasti çimentosu, amniyotik sıvı, tümör hücresi, parazit, talk ve septik materyal gibi birçok maddelerle tıkanması şeklinde tanımlanabilir. Pulmoner tromboembolizm (PTE), genellikle derin ven trombozunun (DVT) erken bir komplikasyonudur. Bacak derin venleri başta olmak üzere, tüm venlerde oluşabilen trombüslerden kopan parçalar pulmoner arterleri ve/veya dallarını tıkayarak PTE'ye neden olurlar. Pulmoner tromboembolizm ve DVT çoğunlukla birbirlerine eşlik ederler. Bu nedenle venöz tromboembolizm (VTE) terimi, iki hastalığı birlikte ifade etmek için kullanılır (1).

PE mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, tanısı zor olabilen fakat önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Klinik olarak asemptomatik gelişebileceği gibi akut ve kronik süreçte ölümcül olarak da sonuçlanabilir. Klinik bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, enfarktüs gelişip gelişmediğine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına ve hastanın yaşı ve kardiyopulmoner kapasitesine göre değişebilir. Pulmoner embolide karşılaşılan belirti ve klinik bulgular bu hastalık için spesifik olmayıp; pnömoni, miyokard enfarktüsü, aort diseksiyonu, plevral-perikardiyal efüzyon, hiatal herni gibi bir çok patoloji benzer semptomlara neden olmaktadır.

PE de akut miyokard enfarktüsü (AMI) hastası gibi acildir ve hayati risk içerir. Nasıl ki AMI'de hızlı tanı tedavi önemli ise PE için de o kadar önemlidir. Hatta bazı vakalarda çözünmemiş pulmoner emboliler (PE) sekonder pulmoner hipertansiyon ile ilişkilendirilen kronik tromboembolizme (kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon) neden olabilir.

PTE hemen her uzmanlık dalında karşılaşılabilen bir hastalık olmakla birlikte, klinik bulguların çeşitlilik göstermesi ve başka hastalıkları taklit edebilmesi, risklerin iyi bilinmemesi, kesin tanı için zamana ihtiyaç olması, ayırıcı tanıda akla gelmemesi gibi nedenlerle tanı konulamayabilir. Hızlı tanı ve tedavinin hastanın prognozunda önemli yere sahip olduğu PE'den şüphelenilen hastalarda tanısal amaçlı teknikler, uygun algoritmalar kullanarak değerlendirilmelidir. Son yıllarda hastalığın tanı ve tedavisinde yeni gelişmeler sağlanmıştır. Fakat tanıda kullanılan yöntemler bütün

merkezlerde bulunmamaktadır, bu sebeple tanı ve tedavi uygulamasında standart yaklaşım sağlanamamıştır. PE tanısı koyma da kılavuzlar her ne kadar çeşitli stratejiler ve tablolar geliştirmişse de yıllar içinde yeni yöntemlerin bulunmasına ve mevcut yöntemlerin de modifiye edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yüzden hastaların klinik olarak daha iyi değerlendirilmesi, mevcut risk skorlarının daha efektif kullanılması ve daha ucuz, hastaya zarar vermeyen tanı yöntemlerini geliştirilmesi gerekmektedir.

Bu çalışmamızda pulmoner emboli tanısı alan hastaların, klinik belirti ve bulgularını, risk faktörlerini, laboratuvar sonuçlarını, klinik skorlamaların ve radyolojik görüntülemelerin tanıdaki yerlerini, altı aylık takiplerinde hastalık ile tedaviye bağlı komplikasyonları değerlendirmeyi amaçladık. Bu bağlamda tanı, tedavi ve takipte rutin kullanılan yöntemlerin ne sıklıkta olduğunu bulmak istedik. Ayrıca kazanılmış risk faktörü olan pulmoner embolili olgularda genetik mutasyonları ve trombofilik durumları tespit etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PULMONER EMBOLİ

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Pulmoner emboli, pulmoner arter ve dallarının çoğunlukla bacak derin venlerinden gelişen trombüsten kopan parçalar başta olmak üzere trombüs tarafından tıkanması ve kan akımının engellenmesi olarak tanımlanır. Pulmoner tromboembolizm, genellikle DVT'nin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkmakta ve genellikle her iki hastalık birlikte ortaya çıktığı için venöz tromboembolizm (VTE) terimi kullanılmaktadır. Öyle ki PTE olduğu kanıtlanmış hastalarda derin ven trombozlarının %60 civarında proksimal, %20 civarında ise distal venlerde yer aldığı ve bu olguların yaklaşık %50'sinin asemptomatik olduğu saptanmıştır. (2).

Pulmoner emboli, 100 000'de 60-70 oranında görülme sıklığı ile göreceli olarak sık görülen bir durumdur. Miyokard enfarktüsü ve inmeyi takiben üçüncü en sık görülen akut kardiyovasküler patolojidir (3). Avrupa Kardiyoloji Birliği'nin yayınladığı çalışma raporunda yıllık yeni PE olgu sayısı İtalya için 60.000, İngiltere ve Galler için 65.000 olarak bildirilmektedir. Bu rakam, nüfusu ülkemize yakın olan Fransa da ise 100.000'dir (4).

Ülkemizde de diğer ülkelerde olduğu gibi birçok nedenden dolayı epidemiyolojik çalışmalar yetersizdir. Bu nedenlerin başında tanının güç konması, tanı kodlarının girilmesindeki hatalar, otopsi sıklığının az olması ve ölüm belgelerinin genellikle hatalı olması gelir. Bu sebeple PTE'nin kapsamlı insidans, prevalans ve mortalite oranları beklenen değerlerin altındadır. Ülkemizde PE mortalitesi sağlık bakanlığı verilerine göre yıllık 386 kişidir. Aslında beklenen olgu sayısı yıllık 3000 civarındadır (5).

Genel olarak her iki cinsiyette eşit görülmekte (6) ve yaş ilerledikçe risk artar (7). Tedavi edilmeyen akut pulmoner emboli, hastaların %30'unda ölümcüldür. Zamanında tanı ve uygun antikoagülasyon tedavi ile mortalite %2-10'a kadar düşebilmektedir (8). Venöz tromboembolizm olgularının %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülebilir (9).

Son yıllarda dinamik toraks bilgisayarlı tomografinin (BT)'nin tanıda kullanımının artması ile birlikte PTE insidansı artmış, erken tanı ve tedavi olanağı ile PTE mortalitesi azalmıştır (10). Fakat günümüzdeki gerek teknolojik yenilikler

gerekse de yeni nesil yüksek kalorili beslenme alışkanlığı aktivite kısıtlılığına neden olmakta ve beraberinde immobilizasyona bağlı VTE riskini arttırdığı bilinmektedir.

2.1.2. Etyopatogenez ve Risk Faktörleri

Normal hemostaz; kanın damarlar içinde pıhtılaşmadan akışkanlığının korunmasını ve damar zedelenmelerinde hızlı yerel hemostatik tıkaç oluşturarak kanamanın durmasını sağlayan mekanizmaları içerir. Bu mekanizmalarda damar duvarı (endotel ve endotel altı dokular), trombositler ve pıhtılaşma sistemi rol almaktadır. Venöz trombus oluşumundaki predispozan faktörler genel olarak 1856 yılında Virchow tarafından 3 ana olay ile açıklanmıştır.

1. Venöz staz: En önemli faktördür. Staz ve türbülans normal olan laminar akımı bozar ve trombositler endotelle temas eder. Aktive pıhtılaşma faktörleri akan kana karışmaz, pıhtılaşma faktör inhibitörlerinin o bölgeye akışını geciktirir ve endotelial hücre aktivasyonu ile trombus oluşur. Uzun süren hareketsizlik, vücudun alt kısımlarında venöz kan akımının yavaşlamasına neden olur. Yavaşlamanın ve dolayısıyla göllenmenin olduğu bölgelerde koagülasyon faktörleri birikir ve trombus oluşma riski artar.

2. Hiperkoagülabilité: Pıhtılaşma sisteminin aşırı aktivasyonu veya antikoagulan mekanizmasının inhibisyonu ile trombus oluşumuna neden olur. Vasküler yatakta kanın akışkanlığının devamı pıhtılaşma ve pıhtılaşma karşıtı mekanizmalar arasındaki denge ile sürdürülür. Eğer buradaki pıhtı oluşumunu engelleyen kısımda bozukluk oluşursa bu da tromboemboli gelişimine yol açacaktır.

3. Damar endotel hasarı: Damar endotel hasarı, damar duvarının media tabakası zedelenmesinde ya da aterosklerotik plaklarda, trombus oluşumuna dirençli yüzeylerin oluşturulamaması ve/veya kan akımında oluşan değişiklikler sonucu trombus eğiliminin arttığı düşünülmektedir. Her tür travma ve cerrahi işlemler, damar endotelinde değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler trombus oluşmasına neden olmaktadır.

Yavaşlayan kan akımı, damar duvarındaki bozulmalar ve koagülasyon mekanizmasındaki bozukluklar homeostatik dengeyi bozar ve dengeyi tromboz lehine değiştirir. VTE olgularının %75'inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel

ve/veya kalıtsal faktörler saptanır (11). Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda gizli kanser ve trombofili olasılığı daha yüksektir (12).

VTE için kazanılmış ve genetik birçok risk faktörü Tablo 1’de özetlenmiştir. (13). VTE, hastayla ilişkili - genellikle kalıcı - risk faktörleri ve ortamla ilişkili - genellikle geçici - risk faktörleri arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak kabul edilir. VTE, teşhisten önceki 6 hafta ila 3 ay içinde geçici veya geri dönüşümlü bir risk faktörü (ameliyat, travma, immobilizasyon, hamilelik, oral kontraseptif kullanımı veya hormon replasman tedavisi gibi) varlığında 'provoke edilmiş' olarak kabul edilir.

Tablo 1. Venöz tromboembolizm risk faktörleri

Genetik risk faktörleri	Kazanılmış risk faktörleri
Aktive protein C rezistansı(Faktör V Leiden)	Alt ekstremitte kırığı
Protrombin G20210 mutasyonu	Kalça veya diz replasmanı
Protein C eksikliği	Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)
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 artışı	Oral kontraseptif kullanımı
	Östrojen tedavisi
	Kanser
	İnme
	Şişmanlık
	İleri yaş
	Gebelik/Lohusalık
	Santral venöz kateter
	Polisitemia vera
	Uzun süreli seyahat
	Nefrotik sendrom

Majör travma, cerrahi, alt ekstremitte kırıkları, eklem replasmanları ve omurilik yaralanması VTE için güçlü provoke edici faktörlerdir (14). İmmobilizasyon, özellikle de ekstremitelerin hareketsiz kalması staza yol açacağından VTE için yüksek risk faktörüdür. Sedanter yaşam, artan sanayileşme bu

risk faktörünün önemini giderek arttırmaktadır. Aynı bağlamda cerrahi servislerinde yatan hastaların %40'ında, dahiliye servislerde yatan hastaların %20'sinde VTE gelişmektedir. Hastanedeki ölümlerin % 10'unun sebebi PTE'dir (15). Kanser, VTE için iyi bilinen bir predispozan faktördür. VTE riski, farklı kanser türlerine göre değişir; hematolojik maligniteler, akciğer kanseri, gastrointestinal kanser, pankreas kanseri ve beyin kanseri en yüksek riski taşır (16). Üreme çağındaki kadınlarda oral kontrasepsiyon VTE için en sık kullanılan predispozan faktördür (17). Enfeksiyon, VTE'li hastaların hastanede yatışı için ortak bir tetikleyici olarak bulunmuştur. Ayrıca kan nakli ve eritropoezi stimüle edici ajanlar artan VTE riski ile de ilişkilidir (18). Obezite VTE riskini 2-3 kat artırır ve kilo arttıkça VTE olasılığı artar (12). PTE riski, gebelikte beş kat artmıştır. Özellikle 35 yaşın üzerinde, 3.trimesterde, post-partum dönemde, preeklampsi gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk yüksektir (19). Yeni yapılan bir çalışmada VTE'li hastaların % 21,7'sinde provoke edici faktör majör cerrahi olarak bulunmuş. Yine aynı çalışmada hastaların % 11,6'sında trombofili (antifosfolipid sendromu veya protein C veya protein S eksikliği) tespit edilmiş (20).

2.1.3. Klinik Değerlendirme

VTE'nin kendine özgü belirti ve bulguların olmamasına ve bu belirti ve bulguların şiddetinin değişken olmasına bağlı olarak klinik geniş bir yelpazede değerlendirilmelidir. Semptomsuz bir klinikten, ani bir ölüme kadar giden tablolarla karşımıza çıkabilir. Erken tanı, erken tedaviyi de beraberinde getireceği için ve mortaliteyi azalttığından, klinik tanının önemi büyüktür. Bu yüzden klinik değerlendirme önemli olup hızlı ve etkin yapılmalıdır.

Her ne kadar kliniğinde çok farklı tablolar olsa da, klinikte asıl belirleyici olan hastanın yaşı, embolinin tuttuğu yer, büyüklük ve sayısı, beraberinde eşlik eden infarktüs varlığı, tedaviye başladıktan sonra ki düzelme hızı, nüks olup olmadığı, eşlik eden komorbid hastalığın bulunup, bulunmaması ve kardiyak rezervidir.

Pulmoner tromboembolizmlili olgular solunum sisteminin hemen hemen tüm semptom ve bulguları ile başvurabilirler. En sık görülen semptomlar; dispne, plöretik göğüs ağrısı ve öksürüktür. Bu tipik semptomların yanında hastalar daha az sıklıkta nöbet, hemoptizi, anksiyete, bilinç bulanıklığı, karın ağrısı, hırıltılı solunum, yan

ağrısı gibi atipik semptomlarla da başvurabilir. Fizik muayenede ise taşipne, taşikardi, ateş, siyanoz, hipotansiyon, raller, triküspit yetersizliği üfürümü, pulmoner 2. seste şiddetlenme görülebilir. Konjestif kalp yetmezliği (KKY), koroner arter hastalığı (KAH), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), astım gibi kardiyopulmoner hastalığı olanlarda da bu semptom ve bulguların olabileceği gibi olguların tamamen asemptomatik olabileceği de unutulmamalıdır. Özellikle ileri yaş, komorbiditesi bulunan ve kanser öyküsü olanlarda klinik tanı güçleşmektedir. Ülkemizdeki çeşitli merkezlerin verilerini içeren bir analizde bazı semptom ve bulguların görülme sıklıkları şöyledir; nefes darlığı (%50,7-81,5), batıcı göğüs ağrısı (%55,1-84,8), hemoptizi (%14-58,8), çarpıntı (%10,1-50), öksürük (%31,9-78,4), takipne (%6,1-80), taşikardi (%10,1-50), ral (%25,6-53,2), siyanoz (%4,1-38) ve DVT (%16,9-56,4) (21). PTE'ye ilişkin başlıca semptom ve bulgular Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Pulmoner tromboembolizmde semptom ve klinik bulgular

Semptomlar	Bulgular
Açıklanamayan dispne	Takipne (>20/dk)
Batıcı veya atipik göğüs ağrısı	Taşikardi (>100/dk)
Hemoptizi	Raller
Çarpıntı	DVT bulguları
Senkop/presenkop	Ateş
Anksiyete	Üçüncü veya 4. kalp sesi
Öksürük	Pulmoner 2. seste şiddetlenme
Bacakta şişme, kızarıklık, ağrı	Triküspit yetersizliği üfürümü

DVT: Derin ven trombozu

PTE'si olan hastaların bacaklarında % 70 oranında DVT saptanır. Proksimal DVT'si bulunan hastaların ise % 50'sinde PTE mevcuttur (22). Bu nedenle DVT varlığında PTE mutlaka sorgulanmalıdır. DVT'nin tipik semptomları; alt ekstremitede ağrı, bacakta kramp, şişlik ve siyanotik renk değişikliğidir. Fizik muayenede; tüm bacakta veya tek taraflı baldırda çap artışı, (diğerine kıyasla >3 cm çap farkı) gode bırakan ödem ve yüzeysel venlerde dilatasyon görülebilir. Ayrıca Homan's belirtisi (ayağın pasif dorsiflexiyonu ile baldırda oluşan ağrı) saptanabilir. Bu klinik semptom ve bulgular DVT gelişen olguların yaklaşık %50'sinde saptanmaz. Yatan hastalarda bu oran %25'e kadar düşebilir (23).

Semptom ve fizik muayene bulgularının özgül olmaması, çok değişken klinik görünümlerin olması nedeniyle PTE, tanısı en zor konulan hastalıklardan biridir. Kesin tanı için ileri düzeyde, pahalı ve bazen invaziv tetkikler gerekebilmektedir. Ancak bu ileri tetkik olanaklarının her merkezde bulunmaması ya da kısıtlı kapasitesi nedeniyle tanıda gecikmeler yaşanmakta ya da PTE olmayan hastalara, bu ön tanıyla gereksiz tedaviler uygulanabilmektedir. Klinik olasılığın objektif bulgularla doğru olarak tahmini ile gereksiz tetkiklerin, buna bağlı olan ekonomik kayıpların önüne geçilmesi ve PTE olma olasılığı yüksek olan hastaların tanı tedavi olanaklarından daha hızlı yararlanması amaçlanmaktadır. Sadece hastanın özgeçmişı, semptom ve bulguları ile PTE olasılığını tahmin etmek için skorlamalar geliştirilmiştir. Wells (Kanada) skorlaması ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması, yaygın olarak kullanılan, geçerli kılınmış klinik skorlama yöntemleridir (Tablo 3, 4) (24). Wells ve Modifiye Geneva klinik skorlamaları cerrahi olgular dışında, malignite, kronik kardiyopulmoner ek hastalığı bulunanlar ve 75 yaş üzerindeki hastalarda da etkin bir şekilde kullanılabilir (25).

Tablo 3. Wells (Kanada) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulguları varlığı	3,0
Alternatif tanı olasılığı düşük	3,0
Taşikardi(>100/dk)	1,5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1,5
Daha önce DVT veya pulmoner emboli öyküsü	1,5
Hemoptizi	1,0
Kanser varlığı	1,0

DVT: Derin ven trombozu

Toplam puan:

<2,0 puan: Düşük klinik olasılık ≤4 puan: PTE olası değil
2,0-6,0 puan: Orta klinik olasılık >4 puan: PTE olası
>6,0 puan: Yüksek klinik olasılık

Tablo 4. Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması

Bulgu	Puan
>65 yaş	1
Daha önce DVT veya PTE öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremite fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75-94/dakika	3
Kalp hızı: >95/dakika	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacadaki ödem-şişlik	4

DVT: Derin ven trombozu; PTE: Pulmoner tromboembolizm

Toplam puan:

0-3 puan: Düşük olasılık
4-10 puan: Orta olasılık
≥11 puan: Yüksek olasılık

0-5 puan: PTE olası değil
>6 puan: PTE olası

Ayrıca daha çok acil servislere başvuruda kullanılan Pulmoner emboli dışlama kriterleri (PERC; Pulmonary Embolism Rule-out Criteria) (Tablo 5) düşük olasılıklı PTE vakalarında bazı hekimler tarafından D-dimer testine alternatif olarak kullanılmaktadır (26). Wells ve Modifiye Geneva skorlamalarında düşük olasılıklı çıkan PERC kriterlerini sağlayan hastalarda ileri tetkığe gerek olmadığı düşünülmüştür (27).

Tablo 5. Pulmoner emboli dışlama kriterleri (PERC)

Yaş <50
Kalp hızı <100/dk
Parmak ucu satürasyonu ≥ 95%
Hemoptizi yok
Östrojen kullanımı yok
Geçirilmiş DVT veya PTE hikâyesi yok
Tek taraflı bacak şişliği yok
Son 4 haftada geçirilmiş cerrahi veya hastane yatışı gerektiren travma öyküsü yok

DVT: Derin ven trombozu PTE: Pulmoner tromboemboli

2.1.4. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri

PTE tanısı için öncelikle hastalıktan kuşkulananmak gerekir. Tanı testlerinde ana hedef PTE şüpheli olgularda pahalı ve invaziv bir yöntem olan pulmoner anjiyografiye ihtiyacı azaltmaktır. Laboratuvar testlerinin tanıya katkısı olmakla

beraber kesin tanı sıklıkla görüntüleme yöntemlerine dayanmaktadır. Akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), biyokimyasal incelemeler ve arter kan gazlarının klinik değerlendirmeye katkısı olmakla beraber bu tetkikler özellikle diğer nedenlerin dışlanmasında yararlıdır, fakat kesin tanı için yeterli olamazlar.

Akciğer Grafisi

PTE şüpheli hastalarda akciğer grafisinin sıklıkla anormal olmasına rağmen bu anormallikler özgün değildir. Akciğer grafisi daha çok ayırıcı tanıda faydalı olmakla beraber çizgisel atelektazi, plevra tabanlı opasite (Hampton hörgücü), plevral sıvı, diafragma yükselmesi, pulmoner arter genişlemesi, ani damar kesilmesi, sağ ventrikül belirginleşmesi, lokal damarlanma azalışı ve saydamlık artışı (Westermarck işareti) görülebilecek akciğer grafisi bulgularıdır(Tablo 6). Fakat bunların görülme oranları düşük olmak ile beraber sadece de PE ye özgü de değildir. Klinikte akciğer grafisinin klisiyenlere en büyük yararı ayırıcı tanı da pnömotoraks, kalp yetmezliği, kot fraktürleri gibi PE ile benzer semptomlar oluşturan durumları gösterebilmesidir.

Tablo 6. PTE'li hastalarda saptanabilecek akciğer grafisi bulguları

Çizgisel (subsegmental) atelektazi
Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü) Plevra sıvısı
Diyafagma yükselmesi
Pulmoner arter genişlemesi
Ani damar kesilmesi
Sağ ventrikül belirginleşmesi
Lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı (Westermarck işareti)
PTE: Pulmoner tromboembolizm

EKG

Elektrokardiyogram (EKG) da tıpkı akciğer grafisi gibi PTE'li hastalarda sıklıkla anormal fakat özgün olmayan bulgular gösterir. Daha çok ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların tanınmasında değerlidir. EKG'de temel değişiklikler, sağ ventrikül

basınç yüküyle ilişkilidir. Pulmoner tromboembolide en sık sinüs taşikardisi görülmekte, akut kor pulmonale paterni olan McGinn-White işareti (S1Q3T3) ve sağ kalp yüklenme bulguları ön plandadır. PTE'de EKG bulguları tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. PTE'li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları

Sinüs taşikardisi
Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3) DIII ve aVF'de Q dalgası
V1'de QR
Sağ aks sapması
Sağ ventrikül yüklenme bulguları:
V1-V3 ya da V4'e kadar T dalgasında negatifleşme,
V5'de S dalgası,
Sağ dal bloğu,
V4-6'da ST çökmesi,
V1, aVR ve DIII'de ST yükselmesi
PTE: Pulmoner tromboembolizm; EKG: Elektrokardiyografi

Arter Kan Gazı

Arteriyel kan gazı (AKG) daha çok hastalığın şiddetini belirlemede ve tedavi yanıtını değerlendirmede önemlidir. Hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz tespit edilir. Bazen de hipotansiyon ve respiratuar kollaps ile seyreden bir masif PTE vakasında hiperkapni, respiratuar asidoz ve laktik asidoza bağlı metabolik asidoz görülebilir. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir. Hastaların %20'sinde AKG ve gradiyent normal olabilir (28).

D-dimer

PTE düşünülen hastalar da istenen özellikli laboratuvar testi denilince akla genellikle D-dimer gelse de bu testin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür. Sadece düşük olasılık riski olanlar da D-dimerin negatif prediktif değerinden faydalanılır. Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, kanama, ağır enfeksiyonlar, sistemik lupus eritematozus (SLE), gebelik vb. durumlarda da test pozitif bulunabilir (29). Klinik riski yüksek olan hastalarda D-dimer düzeyi normal dahi olsa PTE dışlanamaz. Hastanede yatan, yaşlı ve

komorbiditesi bulunan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşüktür. Plazma D-dimer düzeyi yaşa ve cinsiyete göre değişkenlik gösterse de normal değeri yaklaşık 200-500 mikrogram /L'dir. PTE düşünülen 50 yaş üzeri hastalarda D-dimer eşik değerleri yaşa göre düzeltilerek kullanılmalıdır. Düzeltme “yaş x 10 µg/L” formülü kullanılarak yapılır (30)

Ventilasyon-Perfüzyon(V/Q) Sintigrafisi

Ventilasyon-perfüzyon(V/Q) sintigrafisi PTE şüphesinde kullanılan güvenli ve çok az allerjik reaksiyon görülen tanısal bir testtir. PTE hastalarında ventilasyon normalken perfüzyon bozulmuştur. PTE'nin dışlanması V/Q sintigrafisi son derece güvenli olmasına rağmen son on yılda BT'nin kullanımı nedeniyle daha az tercih edilmektedir. Prosedür radyasyondan ve kontrast maddeden koruduğu için V/Q sintigrafisi tercihen düşük klinik risk olanlarda ve normal göğüs röntgeni olanlarda, gençlerde (özellikle kadınlarda), gebelikte, kontrast madde allerjisi olanlarda, ileri böbrek yetmezliğinde ve myeloma hastalarında ayaktan uygulanabilir.

Bilgisayarlı Tomografi

Yüksek çözünürlüklü multidedektör BT (MDBT) anjiyografilerin kullanıma girmesinden sonra PTE şüphesi olan hastalarda pulmoner vasküler yapıların görüntülenmesi için ilk tercih edilen yöntem haline gelmiştir. Pulmoner BT anjiyografide tanı için görüntüde ya vasküler yapıyı tıkayan pıhtının direkt görüntülenmesi veya pulmoner arter dalının devamlılığının görülmemesi gerekir. Non-invaziv bir yöntem olması, ucuz olması, ulaşılabilir ve kısa zamanda sonuç vermesi avantajları arasındadır. Öte yandan kontrast madde verilmesi nedeni ile böbrek yetmezliğinde, alerji öyküsü olanlarda kullanımı kısıtlıdır. Kontrastlı spiral BT anjiyografi, pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmental düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Santral/lober trombüsleri %97, segmental trombüsleri %68 ve subsegmental trombüsleri %25 oranında gösterir (31). MDBT mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri gibi alternatif tanılarla ilgili bilgi verebilen bir testtir.

Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografisi

Bilindiği gibi PTE olgularının çoğunda trombüsün kaynağı alt ekstremitte derin venleridir. Ulaşılabilir, non-invaziv, iyonize radyasyon içermemesi, tekrarlanabilir olması nedeni ile alt ekstremitte venöz kompresyon ultrasonografisi DVT'yi göstermede ilk seçenektir. Kompresyon ultrasonografisinin proksimal DVT için duyarlılığı %95, özgüllüğü ise %98 civarındadır (32). Alt ekstremitte doppler ultrasonografisinin negatif çıkması PTE'yi ekarte ettirmez.

Ekokardiyografi

PTE' li hastalarda prognoz belirlemede ve tedavi seçiminde ekokardiyografi sağ ventrikül disfonksiyonunu (RVD) ve dilatasyonunu göstermede hızlı, pratik ve yüksek duyarlılıkta saptayan bir yöntemdir. Ekokardiyografide PTE hastalarının yaklaşık %30-40'ında sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir (33). PTE'li hastaların ekokardiyografilerinde görülebilecekler durumlar Tablo 8'da gösterilmiştir. Ayrıca masif PTE ile karışabilen; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard enfarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde de ekokardiyografi değerli bir yöntemdir

Tablo 8. PTE'de ekokardiyografide saptanan durumlar

Sağ ventrikül disfonksiyonu (sağ ventrikülde orta veya ağır hipokinezi)
Septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon
Sağ ventrikül dilatasyonu
Sağ atriyumda hareketli trombüs varlığı
Pulmoner hipertansiyon
Paten foramen ovale varlığı

Pulmoner Anjiyografi

Pulmoner anjiyografi PTE'de altın standart yöntem olmasına rağmen invaziv bir işlem olması, komplikasyonlarının sık olması, hemodinamisi bozuk hastalara uygun olmaması ve MDBT anjiyografi ile benzer tanı yüzdelerinin olması sebebiyle nadir kullanılan bir tetkiktir.

Pulmoner tromboembolizm olgularında lökositoz, serum LDH, CRP ve AST düzey artışı ile sedimantasyon hızında artış saptanabilir. Sağ kalp fonksiyon bozukluğunda troponin, brain natriuretik peptid (BNP) ve N-terminal pro brain natriuretik peptid (NTproBNP) ventriküllerdeki yüksek dolma basıncı sonucu ventrikül kası hücrelerinden salınırlar ve plazmadaki seviyeleri yükselir.

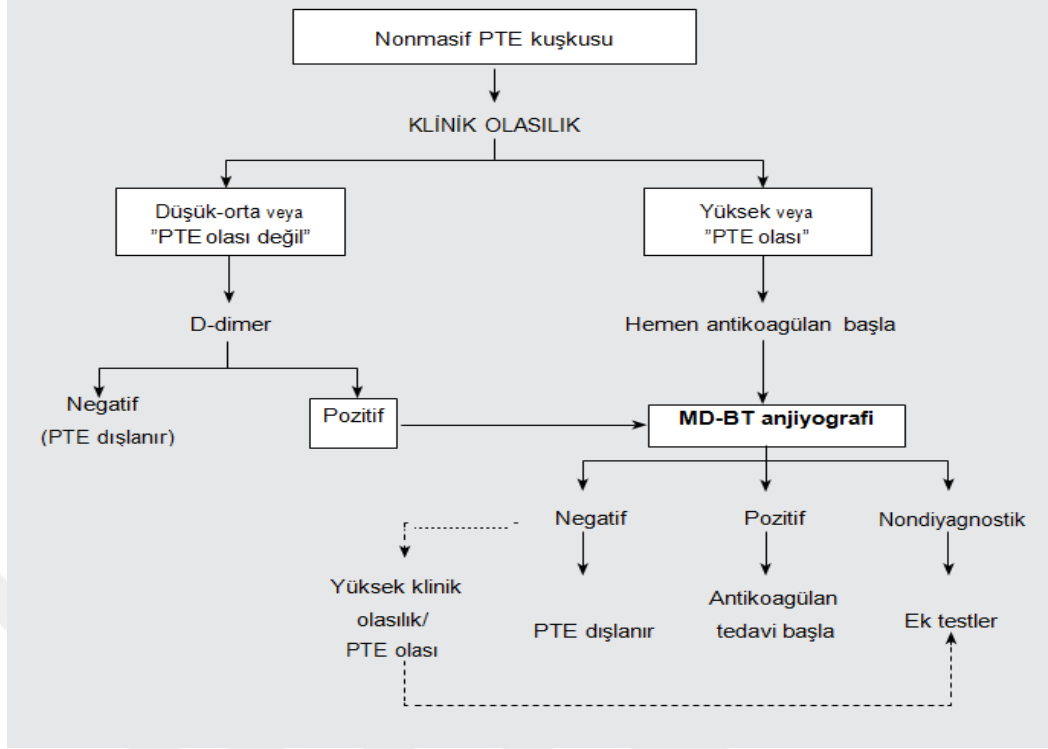
2.1.5. Tanı Yaklaşımı ve Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi

Pulmoner tromboemboli de ilk tanısal yöntem şüphe olmakla beraber bu şüphe beraberinde gereksiz tetkik ve ileri incelemeyi de beraberinde getirebilmektedir. Nitekim pulmoner tromboembolizm kuşkusu ile incelenen geniş hasta serilerinde PTE prevalansı, %10-35 gibi düşük oranlarda bulunmuştur (34). Bu yüzden algoritmik yaklaşımda ilk aşama; PTE'nin dışlanması ve gereksiz tanısal testlerin uygulanmasının önlenmesidir

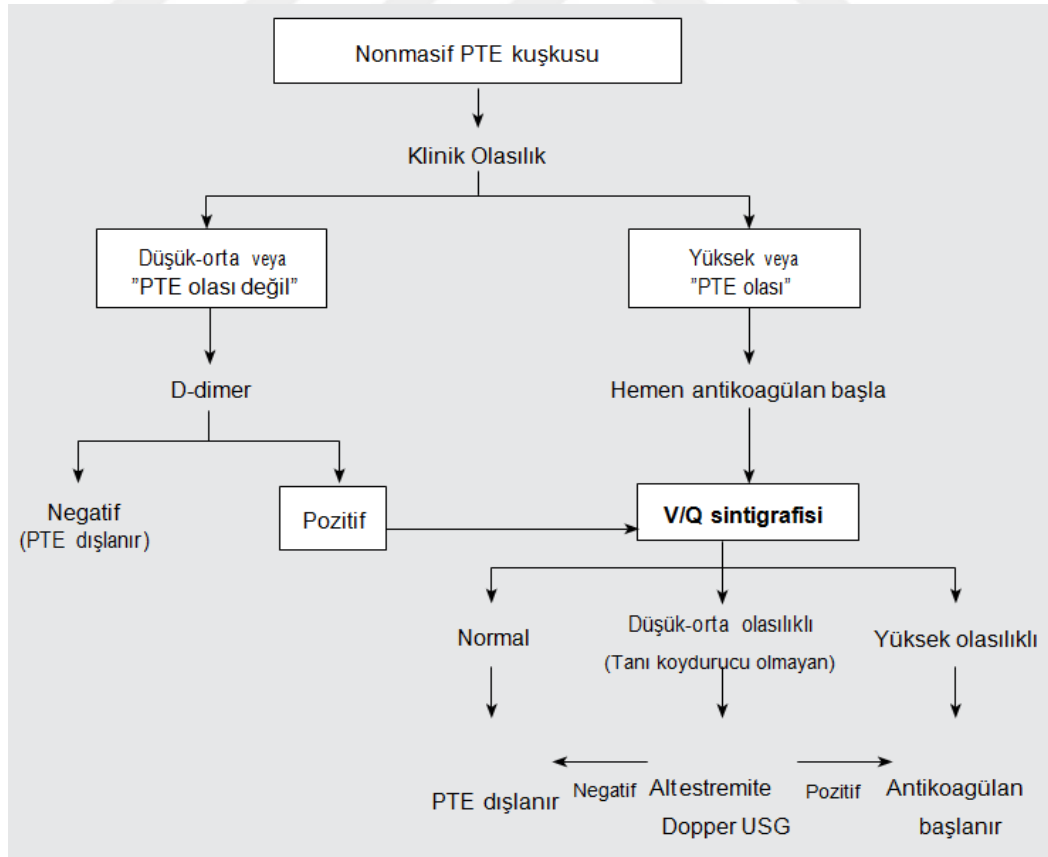
Tanı stratejileri; klinik tabloya (nonmasif-submasif-masif), yaşa, akciğer rezervine, ek hastalıkların varlığına, şiddetine ve ilgili birimin olanaklarına göre farklılıklar gösterebilir.

Düşük maliyet nedeniyle öncelikli olarak klinik olasılık değerlendirme (Wells veya modifiye Geneva kriterleri) ve D-dimer testi kombinasyonu kullanılır. Yüksek duyarlılıklı klasik ELISA, hızlı ELISA (VIDAS) ve turbidimetrik (örneğin; tinaquant) testlerin negatif bulunduğu düşük ve orta klinik olasılıklı olgularda VTE prevalansı oldukça düşüktür ve hastalığın dışlanması için spesifik görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur (35).

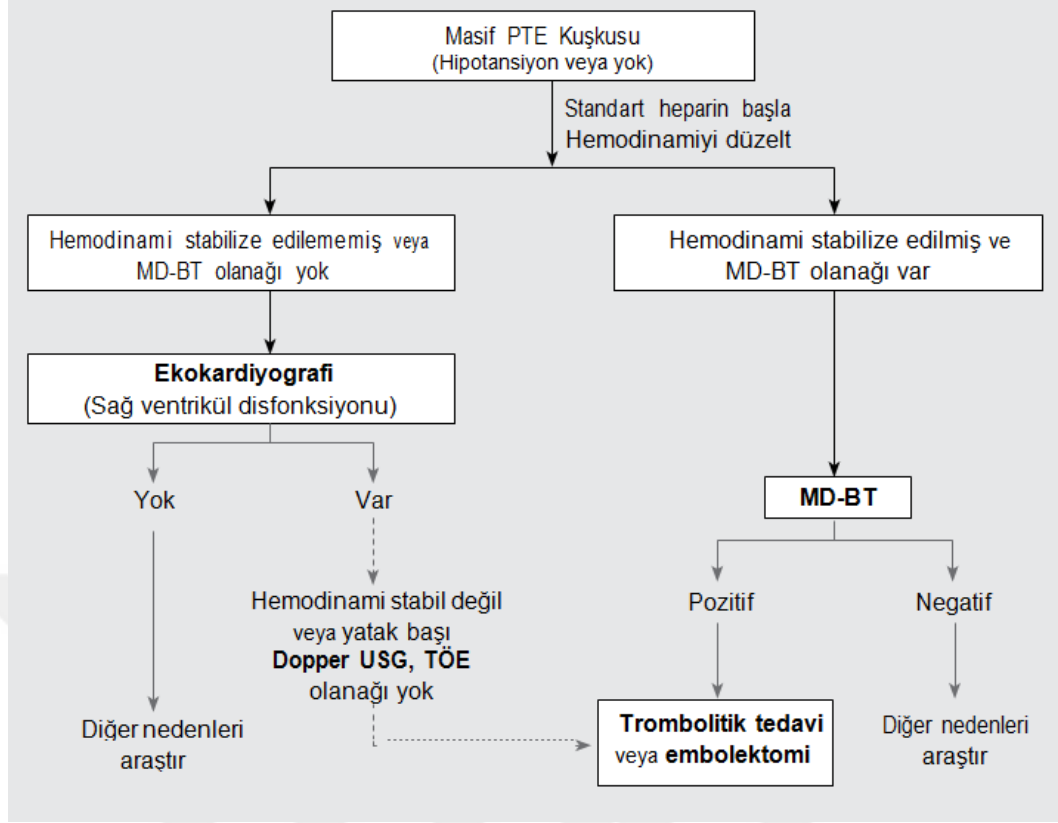
Algoritma seçiminde; hekimin sahip olduğu yerel olanaklar, bu incelemeleri yapan kişilerin tecrübesi, maliyet ve kullanılan testlerin kanıta dayalı güvenilirlik oranları göz önüne alınmalıdır. Ampirik klinik değerlendirme, D-dimer, alt ekstremité kompresyon ultrasonografisi, seri venöz ultrasonografi, ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ve spiral BT anjiyografi gibi değişik tanı yöntemlerini içeren farklı tanı algoritmaları Şekil 1, Şekil 2 ve Şekil 3'de özetlenmiştir (1).



Şekil 1. Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda BT öncelikli tanısal yaklaşım



Şekil 2. Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda V/Q öncelikli tanısal yaklaşım



MD-BT: Multidedektör bilgisayarlı tomografi

USG: Ultrasonografi

TÖE: Transözefajial ekokardiyografi

Şekil 3. Masif pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması

Prognostik modeller PE tanılı hastaların yatırılarak mı yoksa ayaktan mı tedavi edileceğine karar verilmesini kolaylaştırmak için geliştirilmiştir. Prognostik değerlendirmede çeşitli klinik skorlamalar kullanılmaktadır. Bu skorlamalar; özellikle bir aylık erken mortalite, nüks ve non-fatal majör kanama gibi komplikasyonları ile klinik seyri tahmin etmede yardımcı olurlar. Bunlardan en günceli pulmoner embolizm şiddet indeksidir (PESI) (Tablo 9). Pulmoner embolizm şiddet indeksi skorlamasında sınıf I ve II, 30 günlük mortalite açısından düşük riskli, ayaktan tedavi edilebilecek olan hasta grubunu belirlemede %97 gibi yüksek negatif prediktif (öngörücü) değere sahiptir (36). Daha az komplike olan ve daha az sayıda parametreyi içeren basitleştirilmiş PTE şiddet indeksi (sPESI) de PESI indeksi ile aynı etkinlikte bulunmuştur (37). sPESI 'nin=0 hesaplanması 30 günlük kötü prognoz için düşük riski, sPESI ≥ 1 bulunması ise yüksek riski göstermektedir (Tablo 10).

Tablo 10. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI)

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 <100mmHg	+30	1
Solunum hızı ≥30/dakika	+20	
Vücut ısısı <36°C	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
Arteriyel O ₂ satürasyonu <%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		

Pulmoner tromboembolizm (PTE) tanısı konulan hastanın erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak ayırılması, tedavi seçeneklerini (antikoagülan/trombolitik) ve prognozu belirler (38). Tablo 10'de ilk 30 günlük kötü prognoz için klinik risk düzeyleri tanımlanmaktadır (39).

Tablo 3. Akut PTE'li hastalarda erken mortalite riskine göre sınıflama					
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
	Yüksek	-	+	+	+
Orta					
	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 kardiyak biyomarker pozitifliği veya sağ ventrikül disfonksiyon bulgusu saptandığında bu hasta orta-düşük risk grubuna dahil edilmelidir.

2.1.6. Tedavi Yaklaşım

Tedavinin temelini antikoagülanlar ile medikal tedavi oluştursa da genel destek tedavisi, trombolitik tedavisi, mekanik ve cerrahi yöntemler de tedavinin önemli unsurlarıdır.

Antikoagülanlar, yeni trombüslerin oluşmasını ve dolayısı ile mevcut trombüsün genişlemesini önler. Antikoagülan ilaçlar; standart (fraksiyone olmamış) heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), parenteral direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid, K vitamini antagonistleri (KVA) ve yeni oral antikoagülanlardır (YOAK).

Klinik kuşkusunu yüksek olan hastalarda kanama riski yüksek değilse, tanı dışlanana kadar hemen düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), standart heparin (SH) veya yeni oral antikoagülan (YOAK) ilaçlardan direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, apiksaban veya edoksaban kullanılabilir (40).

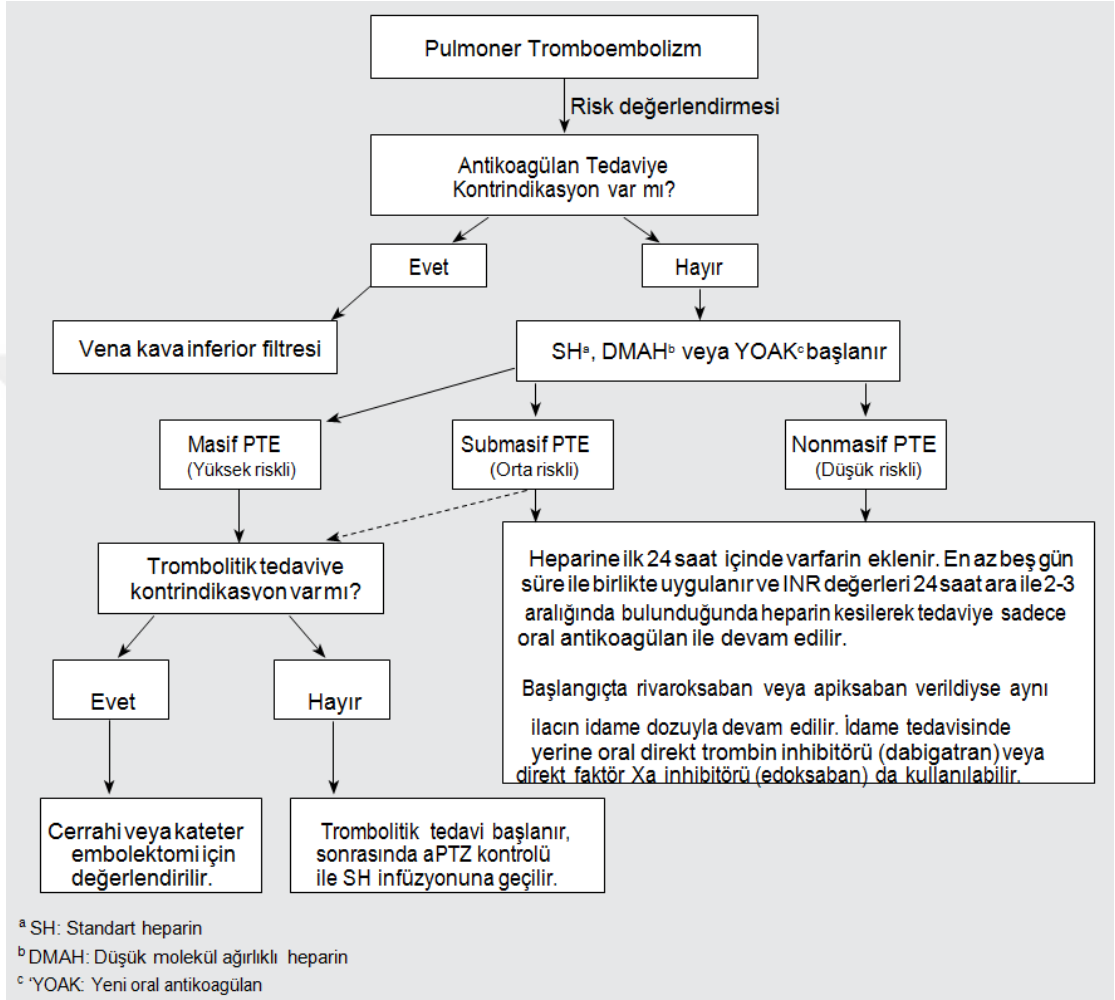
Pulmoner tromboembolizmde antikoagülan tedavinin bir an önce başlanması nüksü ve mortaliteyi azaltır, ancak kanama riski açısından hastaların dikkatle değerlendirilmesi ve yakın izlenmesini gerektirir. Hastaları kanama riski açısından değerlendirirken ACCP rehberinde yer alan skorlama Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Uzun süreli antikoagülan tedavi alan hastalarda kanama risk değerlendirmesi (ACCP skoru)

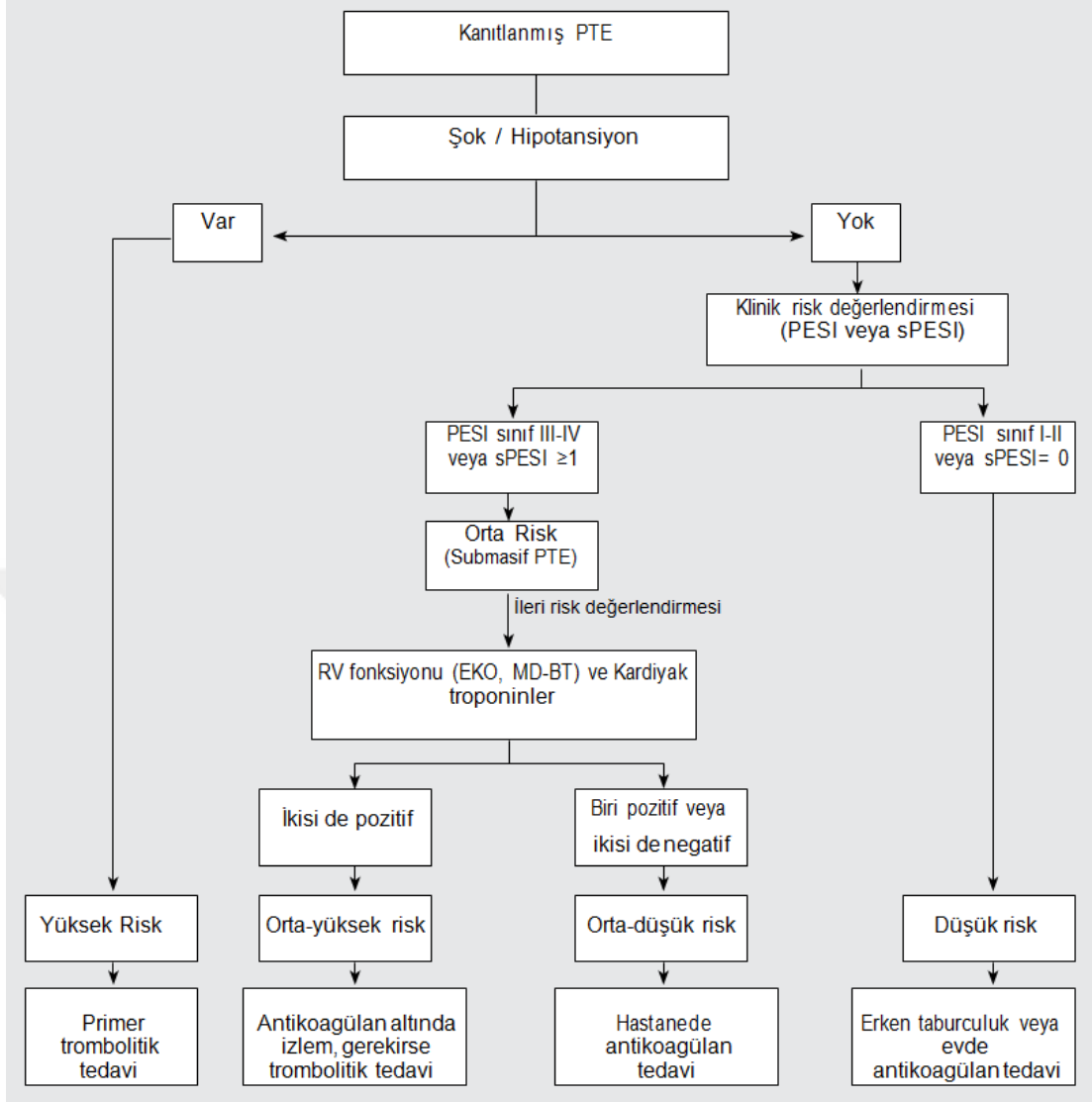
Değişken**
Yaş >65
Kanama öyküsü
Kanser
Metastatik kanser
Böbrek yetmezliği
Karaciğer yetmezliği
Trombositopeni
İnme öyküsü
Diyabet
Anemi
Antitrombosit tedavisi
İyi kontrol altında olmayan antikoagülasyon
Komorbidite ve azalmış fiziksel aktivite
Yeni cerrahi girişim
Sık düşmeler
Alkol alışkanlığı
<i>Düşük risk: 0 risk faktörü, Orta risk: 1 risk faktörü, Yüksek risk: ≥2 risk faktörü</i>

**Her bir değişken için 1 puan hesaplanır.

Kanama riski ve mortalite riski belirlendikten sonra hemen tedaviye başlanmalıdır. Hipotansiyon ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği masif PTE tanısı doğrulandığında, majör kontrendikasyon yok ise trombolitik tedavi uygulanır. Trombolitik tedaviye kontrendikasyon bulunan veya yanıt alınamayan masif PTE’li olgular, kateter veya cerrahi embolektomi açısından değerlendirilir (Şekil 4). Akut PTE olgularında erken (30 günlük) kötü klinik seyrin tahmininde pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI) skorlaması ya da bunun basitleştirilmiş formu olan sPESI skorlaması ile yapılan risk değerlendirmesine göre, önerilen tedavi stratejisi Şekil 5’de görülmektedir (38).



Şekil 4. PTE'de tedavi yaklaşımı



Şekil 5. Risk değerlendirmesine göre, önerilen tedavi stratejisi

Antikoagülan tedavi venöz tromboembolizmin (VTE) tedavisi ve önlenmesinde önceliklidir. Ancak kontrendikasyon veya kanama komplikasyonu nedeniyle antikoagülanların kullanılmadığı durumlarda mekanik profilaksi yöntemi olan, vena kava inferior (VKİ) filtreleri gündeme gelmektedir.

Takip sırasında hipotansiyon ve şok gelişme riski taşıyan, yüksek riskli submasif (orta-yüksek riskli) olgularda sistemik trombolitik tedavi ile kanama riski yüksek ise kurtarıcı reperfüzyon tedavisi için cerrahi veya kateter embolektomi seçeneği bir alternatiftir (1).

2.2. TROMBOFİLİK DEĞERLENDİRME

VTE'li vakaların birçoğunda provoke edici bir durum söz konusu iken bazılarında ise bir sebep bulunamaz. Bu hastalarda gizli kanser ve trombofililer unutulmamalıdır. Trombofililer VTE riskini arttıran kalıtsal veya edinsel durumlardır.

Kalıtsal trombofili genetik bir mutasyonun pıhtılaşma sistemindeki bir proteinin miktarını veya fonksiyonunu etkilediği koşullarda ortaya çıkıp tromboza eğilimi artırır.

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, VTE'li grupta ise %5-35 arasında değiştiği gösterilmiştir (Tablo 11). Ayrıca faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de VTE'de anlamlı olduğu bulunmuştur. Hiperhomosisteinemi ise sağlıklı toplumda da yüksek olması nedeniyle ülkemizde anlamlı risk faktörü olarak saptanmamıştır (41).

Edinsel trombofilik durumlar ise daha çok hastalık, özellikle kanserler ve miyeloproliferatif neoplazmalar, sepsis ve enflamatuvar bozukluklarda tromboz riskini artması ile ortaya çıkar. Ayrıca eksojen hormonlar, kemoterapi gibi birçok medikal tedavi de tromboza eğilimi artırıyor.

Trombofili tanısı için yapılacak testler oldukça zahmetlidir ve pahalıdır. Bu yüzden kimlere ileri tetkik yapılması gerektiği aşağıda belirtilmiştir (1).

- 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.

Faktör V(FV Leiden) mutasyonu ve APC direnci: FV karaciğerde ve megakaryositlerde sentezlenen tek zincirli bir plazma glikoproteinidir. FVa protrombinaz kompleksinde FXa ile beraber trombin oluşumunda rol oynar. Aktive Protein C (APC), FVa'yı proteolize uğratarak antikoagulan etkisini gösterir. Mutasyonunda, FV protein C tarafından inaktive edilemez, protein C direnci oluşur ve aktif FV miktarı, dolayısıyla pıhtılaşma eğilimi artar. Heterozigot mutasyonda derin ven trombozu riskinde yaklaşık 7 kat artış, homozigot mutasyonda ise 42-72 kat artış beklenmektedir. Tekrarlayan gebelik kayıpları, preeklampsi, gelişme geriliği, ablasyo plasenta gibi durumlarla da ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Protrombin 20210 mutasyonu: Protrombin genindeki G20210A mutasyonu, mRNA üretimindeki artışa bağlı olarak protrombin aktivitesinde, dolayısıyla tromboembolik hastalık riskinde artışa neden olur. Heterozigotlarda mRNA'daki bu artış yaklaşık %30, homozigotlarda ise %80'dir.

MTHFR mutasyonu ve Hiperhomosisteinemi: Artmış homosisteinin endotel üzerinde toksik etki oluşturarak tromboza eğilimi artırır. Hiperhomosisteinemi hem arteriyel hem de venöz tromboza neden olabildiği gösterilmiş tek kalıtsal trombofili nedenidir. Kalıtsal ve edinsel nedenler ile gelişebilmektedir. Hiperhomosisteineminin en sık sebebi MTHFR gen mutasyonlarıdır. MTHFR C677T polimorfizmi toplumda sık görülmektedir.

Plazminojen Aktivatörü İnhibitörü Tip 1 (PAI-1) mutasyonu: Plazminojen aktivatörü inhibitörü doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz (uPA) adı verilen proteazları inhibe eden bir serin proteaz inhibitörüdür. Fibrinoliz mekanizmasında denge unsurlarından birisidir. Ana fonksiyonu fibrinolitik aktiviteyi azaltmak ve bu yolla fibrin birikimi sağlamaktır. PAI-1 aktivasyonundaki artış fibrinolizisi inhibe edeceğinden pıhtılaşmada artış görülür. 4G alleli, yüksek plazma PAI-1 transkripsiyon ve aktivasyonu ile ilişkilidir. 4G/5G heterozigotluğunda tromboz riski 4G/4G homozigotluğuna göre daha düşüktür.

FAKTÖR XIII (V34L) mutasyonu: Faktör XIII gen mutasyonları içerisinde özellikle V34L mutasyonu trombofilik aktivite artışına neden olduğundan trombotik olayların gelişiminde protektif role sahiptir.

Faktör VIII (FVIII) düzeyinde artma: Derin ven trombozlu hastalarda FVIII düzeyinin yüksek olduğu ve bu durumun ailesel olabildiği bildirilmiştir. Ancak henüz FVIII artışına neden olan genetik bir mutasyon tanımlanamamıştır.

Antitrombin (AT) III eksikliği: AT, trombinin prime inhibitörüdür, ayrıca diğer aktif serin proteazları da (IXa, Xa, XIa, XIIa, kallikrein) inhibe eder. Dolayısıyla fibrin formasyonunun en güçlü fizyolojik inhibitörüdür. Etkisi heparin veya heparin benzeri moleküllerin varlığında yaklaşık 1000 kat artar.

Protein C (PC) eksikliği: PC pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu sırasında trombin tarafından kesilerek aktive protein C (APC) halini alır. APC, FVa ve FVIIIa'yı selektif olarak proteolize uğratar.

Protein S (PS) eksikliği: PS, APC' nin FVa ve FVIIIa'yı in aktivasyonunda non-enzimatik kofaktördür.

Sık karşılaşılan kalıtsal trombofili nedenlerinin toplumdaki görülme sıklığı Tablo 11'de verilmiştir.

	Sağlıklı Toplumda (%)	DVT'li hastalarda (%)	PTE'li hastalarda (%)	PTE+DVT'li Hastalarda
Faktör V Leiden mutasyonu	2-12	24,6-28,8	7,9-21	5,4-35
Faktör V Leiden mutasyonu (homozigot)	0-3,0	0-1,6		2,6-4,8
Faktör V Leiden mutasyonu (heterozigot)	0-8,8	22,9-28,8		17-30
Protrombin 20210A mutasyonu	0-4,8	6,5	0-7,7	5,7-11
Protein C eksikliği	0-2			5,8-13,5
Protein S eksikliği	0-3,0			3,1-13,5
Antitrombin III eksikliği	0-0,5			1,0-5,4
Antifosfolipid antikorları	6,1			
Artmış faktör VIII	3,0-9,4		53,3	53,1-55
Artmış faktör IX	4,7			
Hiperhomosisteinemi	8,9			11,5
Kalıtsal trombofili	15,1	37,4	7,9-8,6	41,6

3. Materyal ve Metod

Araştırmamızın çalışma protokolü planlanıp Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 21.11.2017 tarih ve 04 karar numarasıyla onayının alındığı, hastaların veya kanuni temsilcisinin aydınlatılmış onamının alındığı bir çalışmadır. Çalışmamız daha önce VTE öyküsü ve antikoagülasyon kullanım öyküsü olmayan, BT anjiyo ile kanıtlanmış Pulmoner tromboemboli tanısı alan hastaların başvuru anındaki ve ileriye dönük hikayesini, semptom ve bulgularını, özgeçmişini, laboratuvar testlerini, görüntülemelerini, klinik bilgilerini içeren prospektif bir araştırmadır. Araştırma 27.11.2017-27.08.2018 tarihleri arasında pulmoner emboli tanısı BT anjiyografi ile kanıtlanmış 18 yaşından büyük hastaları kapsamakta olup Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne, Acil Servisine başvuran ve başka bir nedenle hastanede yatıp PTE ön tanısı ile tetkik edilip pulmoner BT anjiyo çekilerek kesin PTE tanısı alan 60 hastaya ait verilerin incelendiği prospektif bir araştırmadır.

Verilerin Toplanması

PTE tanısı alan hastaların onamı alındıktan sonra hastaların kimlik bilgileri, şikâyetleri, semptom ve bulguları, özgeçmiş özellikleri, PTE için risk faktörleri, vital bulguları, fizik bakıları, laboratuvar testlerinden tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler (D-Dimer, kreatinin,) kardiyak markırları (CK-MB, troponin I, BNP), kan gazı (ph, pCO₂, pO₂, sO₂, HCO₃), koagülasyon tetkikleri (PT, PTT, INR, protein C, protein S, antitrombin III), genetik testler (MTFHR C677T, PAI-1, MTFHR A1298C, faktör 13, protrombin, Faktör V Leiden mutasyonu) incelenerek veri toplama formlarına bilgiler kayıt edildi. Hastaların 12 derivasyonlu EKG'si çekildi, 128 dedektörlü bilgisayarlı tomografi ile bilgisayarlı tomografi anjiyo protokolünde kesitler alındı, EKO'ları ve venöz alt extremitte dopplerleri yapıldı. Radyolojik olarak akciğer grafisinde patoloji olup olmadığı, hiler dolgunluk, effüzyon, parankimal değişiklik olup olmadığına bakıldı. Bilgisayarlı tomografide PTE'nin lokalizasyonuna (pulmoner trunkusta emboli, sağ veya sol ana pulmoner arter embolisi, lobar arterde trombüs, segment dallarında trombüs) bakıldı. Hastaların anamnez bilgileri alınırken Wells skorlaması hesaplandı, tedavi öncesi risk

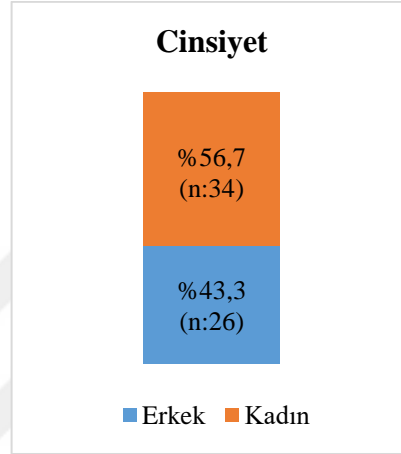
değerlendirilmesi açısından da ACCP kanama skorlaması, PESI, sPESI skorlamalarına bakıldı, mortalite risk gruplarına (yüksek, orta-yüksek, orta-düşük, düşük) göre ayrılarak tedavi planları belirlendi. Hastalar tedavi süreleri boyunca kontrollere çağrılarak mevcut hastalık durumu ve olası komplikasyonlar açısından değerlendirildi.

Verilerin Analizi

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

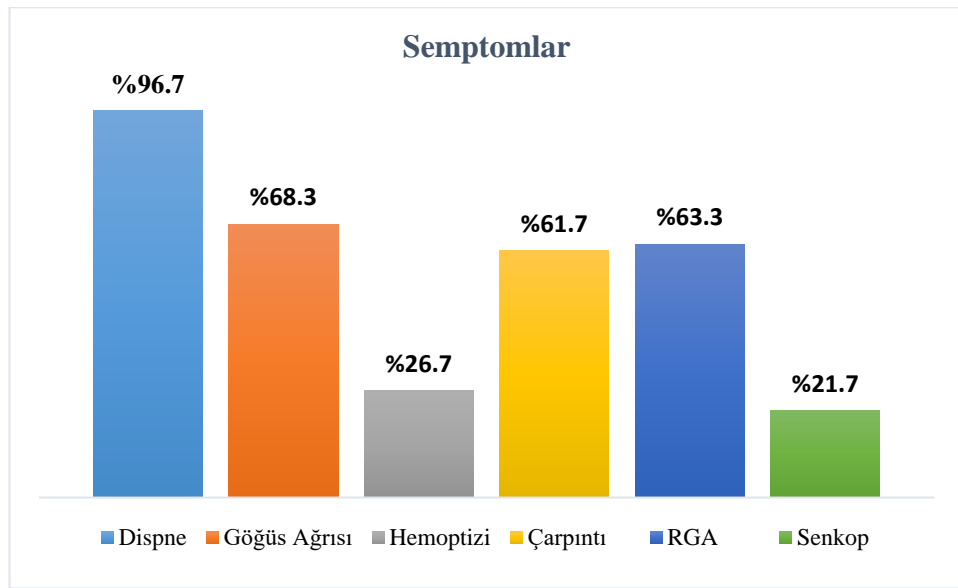
4. BULGULAR

Çalışmaya 60 olgu dâhil edildi. Çalışmamıza aldığımız olguların kategorize değişkenler açısından sosyodemografik özellikleri, özgeçmiş özellikleri ve klinik öyküleri incelendiğinde bu olguların 26'sı erkek (%43,3), 34'ü kadın (%56,7) idi(Grafik 1). Olguların yaşları değerlendirildiğinde en genç olanı 18, en yaşlı olanı ise 91 yaşında idi. Ortalama yaş $59,9 \pm 18,7$ idi. Olguların %51,6'sı 65 yaşın üzerindeydi.



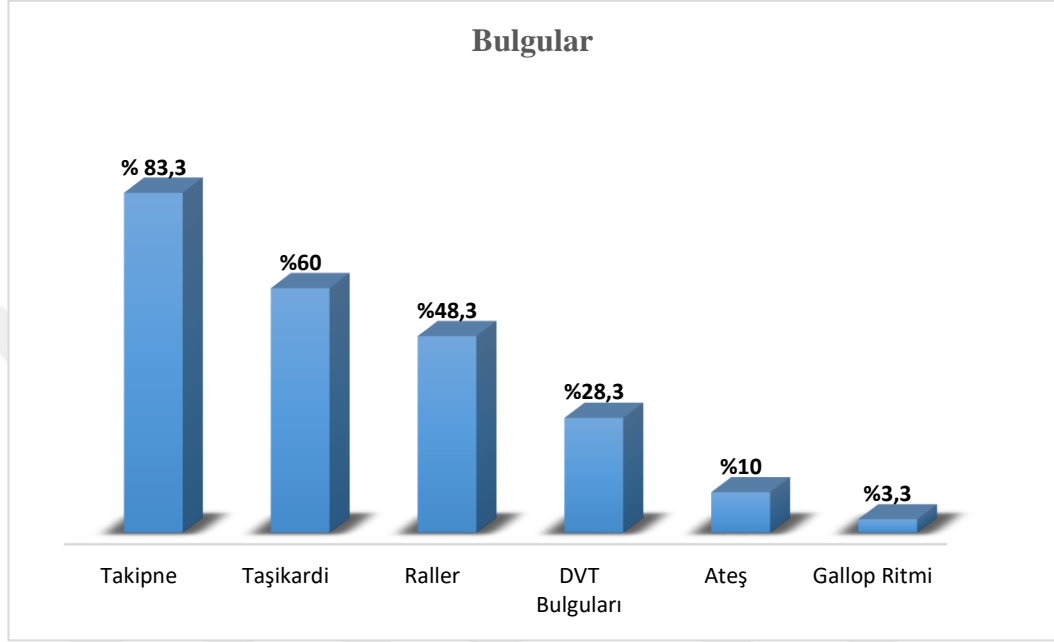
Grafik 1. Cinsiyet Oranları

Çalışmaya alınan olguların en sık başvuru şikâyeti 58 olguda (%96,7) nefes darlığı, 41 olguda (%68,3) batıcı göğüs ağrısı, 38 olguda (%63,3) retrosternal göğüs ağrısı ve 37 olguda (%61,7) çarpıntı idi (Grafik 2).



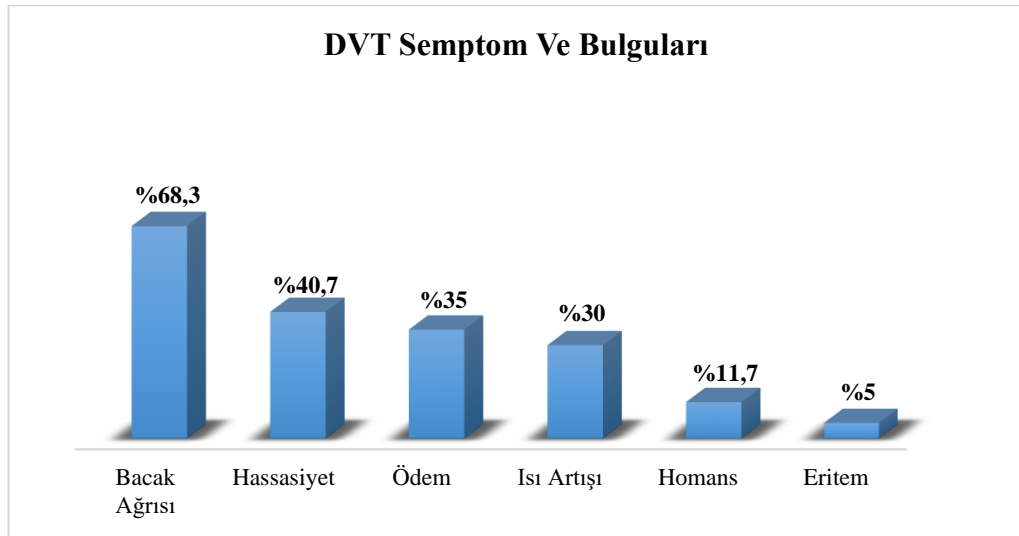
Grafik 2. Semptomların Sıklığı (RGA: Retrosternal Göğüs Ağrısı)

En sık görülen bulgular ise 50 olguda (%83,3) takipne (solunum sayısı ≥ 20) , 36 (%60) olguda taşikardi (nabız ≥ 100) ve 29'unda fizik muayenede (%48,3) raller idi (Grafik 3).



Grafik 3. Bulguların Görülme Sıklığı

Solunumsal semptom ve bulguların yanında olguların 41'inde (%68,3) bacak ağrısı, 24'ünde (%40,7) bacakta hassasiyet ve sadece 7 olguda (%11,7) Homans pozitifliği vardı (Grafik 4).



Grafik 4. DVT Semptom ve Bulguları Görülme Sıklığı

Olgulardan 47'sinin (%78,3) özgeçmişinde en az bir komorbid hastalık vardı. Olgulara eşlik eden en sık komorbid durumlar sırasıyla hipertansiyon %31,6 (n:12) ve kardiyak hastalıklar %20 (n:12) idi. Olguların özgeçmişinde eşlik eden hastalıklar içerisinde KOAH'ın %13,3'lük oranı da azımsanacak bir oran değildi. Tablo 13'de geri kalan özgeçmiş özellikleri listelenmiştir.

Özgeçmiş	Sıklık(% n)
Hipertansiyon	%31,6 (19)
Kardiyak Hastalık(kah, kag, kky)	%20 (12)
KOAH	%13,3 (8)
Diyabet	%13,3 (8)
Diğer	%13,3 (8)
Malignite	%10 (6)
SVO	%8,3 (5)
Hematolojik Hastalıklar	%3,3 (2)

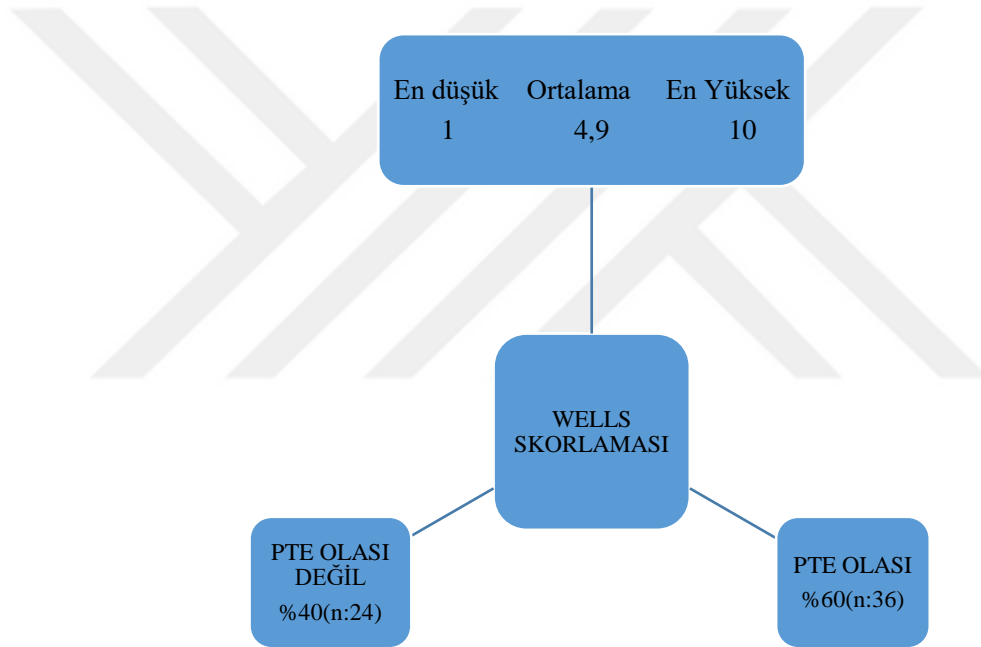
Tablo 13. Özgeçmiş Özellikleri

Olguların tümünde en az bir risk faktörü, %76,6'sında (n:46) en az iki risk faktörü mevcut iken ortalama risk faktörü sayısı 2,5 idi. En sık görülen risk faktörü %58,3 oran ile 35 olguda görülen immobilizasyon iken bunu takiben şişmanlık ve ileri yaş %48,3 (n:29) oran ile görülmektedir. Tablo 14'de diğer risk faktörlerinin sıklığı belirtilmiştir.

Kazanılmış Risk Faktörü	Sıklık (% n)	Kazanılmış Risk Faktörü	Sıklık (% n)
İmmobilizasyon(Son 3 gün)	%58,3(35)	Uzun süreli seyahat(>8 saat)	%8,3(5)
Şişmanlık	%48,3(29)	Santral Venöz Katater	%6,6(4)
İleri yaş	%48,3(29)	Miyokard infarktüsü	%6,6(4)
Kanser	%20(12)	Kemoterapi	%6,6(4)
Majör cerrahi	%18,3(11)	Gebelik/Lohusalık	%5(3)
Travma	%10(6)	Oral Kontraseptif Kullanımı	%5(3)
İnme	%10(6)	Konjestif kalp yetersizliği	%3,3(2)

Tablo 14. Kazanılmış Risk Faktörlerinin Sıklığı

Wells skorlaması olguların tümünde bakıldı. İkili puanlama sistemine göre >4 puan: 'PTE olası', ≤ 4 puan: 'PTE olası değil' olarak ayrıldı. Ortalama 4,9 puan olarak saptandı (Grafik 5). Puanlamada 24 (%40) olguda 'PTE olası değil' olarak bulundu. Üçlü puanlama sisteminde ise < 2 puan: 'düşük klinik olasılık', 2,0-6,0 puan: 'orta klinik olasılık', ≥ 6 puan: 'yüksek klinik olasılık' olarak ayrıldı. 7 olguda (%11,6) düşük, 38 (%63,3) olguda orta risk, 15 (%25) olguda da yüksek risk saptandı.



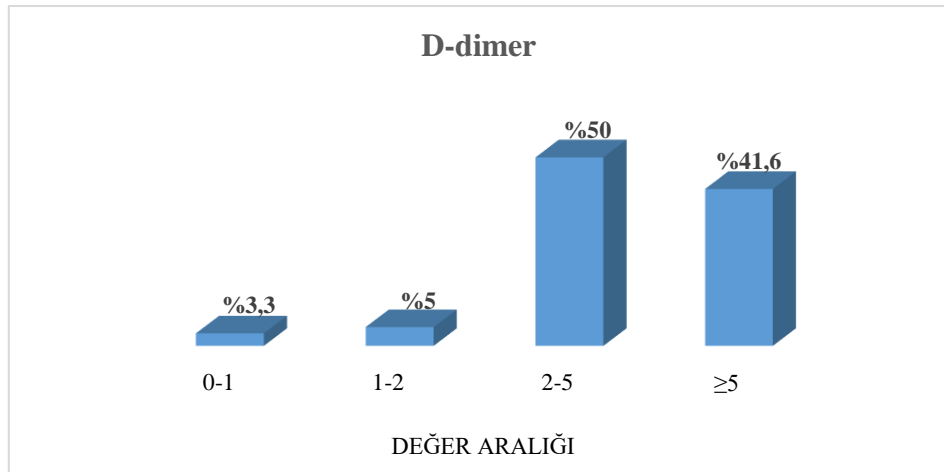
Grafik 5. Wells Skorlaması

Masif PTE kliniği ile başvuran olgularda sağ kalp yetmezliğine bağlı akut böbrek yetmezliği tablosu mevcut idi. Tedavi sonrası kreatinin değerlerinde gerileme izlendi. Aynı şekilde malignite öyküsü olan ve aktif kemoterapi alan birkaç olguda başvuru sırasında trombosit düşüklüğü mevcut idi. Olguların protein C ve Protein S ve antitrombin III seviyeleri çoğunlukla başvuru esnasında veya tedavi altında bakılmasına rağmen hiçbir olguda anlamlı derecede düşüklük tespit edilmedi. Tablo 15'de bazı laboratuvar değerleri gösterilmiştir.

D-dimer değerleri ortalama 7,67 $\mu\text{g/ml}$ olup olguların %91,6'sında (n:55) 2 $\mu\text{g/ml}$ 'nin üzerindeydi (Grafik 6). Sadece bir hastada D-dimer negatif idi fakat sonradan bu olguda da pozitifleşti.

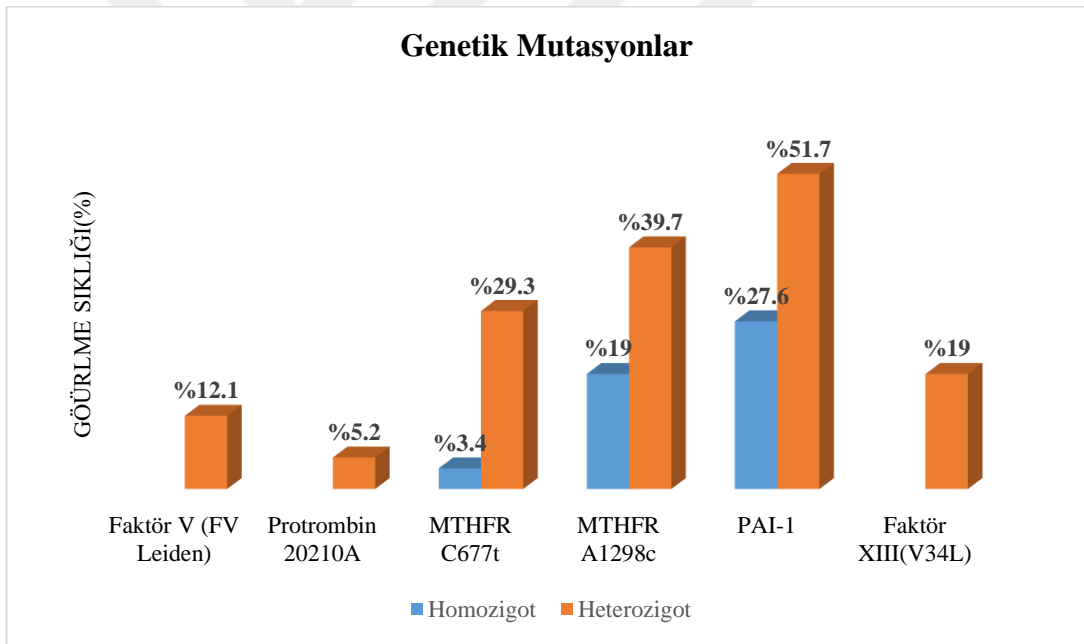
LABORATUVAR				
	Minimum	Maksimum	Ortalama	Referans Aralık
D-dimer	0,44	30	7,67	0-0,7
Troponin I	0,0	3,50	0,17	0-0,026
CK MB	8,2	124	31	0-25
Protein C	9	140	87	70-130
Protein S	23	130	77	60-140
Antitrombin III	14	123	79	80-120

Tablo 15. Olguların Başvuru Anındaki Laboratuvar Değerleri



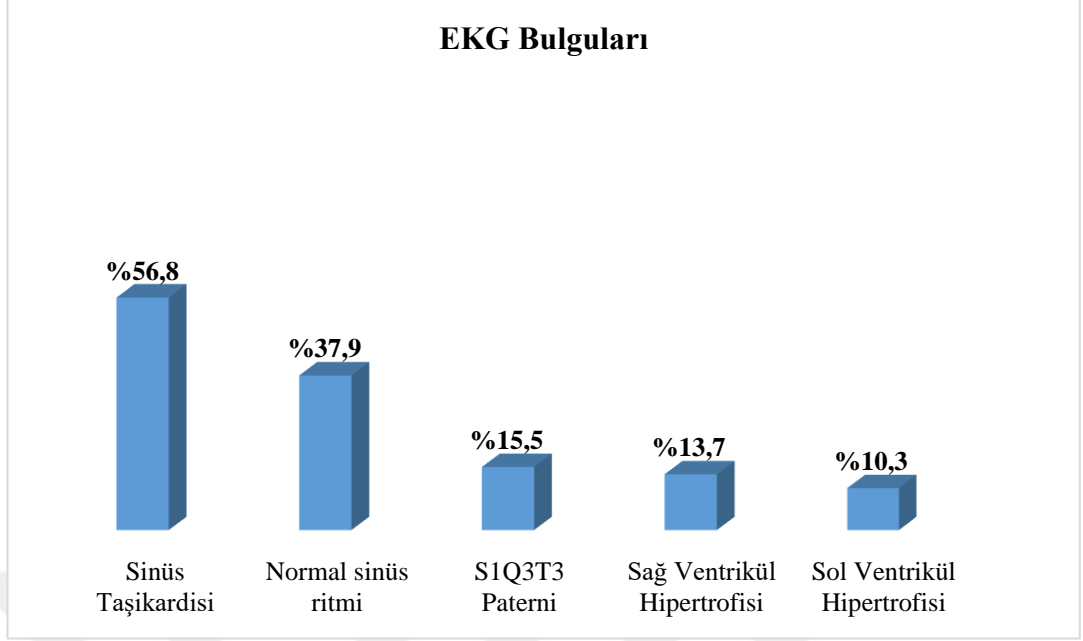
Grafik 6. Kategorilendirilmiş D-Dimer Değer Aralıklarına Göre Olgu Oranları

Genetik-konjenital olarak Protein C, Protein-S, Faktör V Leiden, Antitrombin III, PAI-1(plazminojen aktivatör inhibitör-1), hiperhomosisteinemi (MTHFR C677t, MTHFR A1298c), Protrombin 20210, Faktör XIII olarak toplamda 8 parametreye bakıldı. Toplamda 58 olguya genetik mutasyon bakılırken, 2 olguda yoğun bakıma alınır alınmaz ölüm gerçekleştiğinden bakılmadı. Olgulardan sadece 3 tanesinde herhangi bir mutasyon tespit edilemedi. Geri kalan tüm olgularda en az 1, ortalama 2 mutasyon görülürken daha çok heterozigot mutasyonlar ön planda olup en sık PAI-1 mutasyonu görülmüştür. PAI-1 mutasyonu olguların %27,6'sında (n:16) homozigot, %51,7'sinde (n:42) ise heterozigot olarak bulunmuştur. Ortalama her 5 hastanın 4'ünde PAI-1 mutasyonu görülmüştür. MTHFR A1298c homozigot mutasyonu olanların oranı %19 (n:11) iken heterozigot olanların oranı %29,3'tür (n:17). Grafik 7'de mutasyonların sıklığı gösterilmiştir.



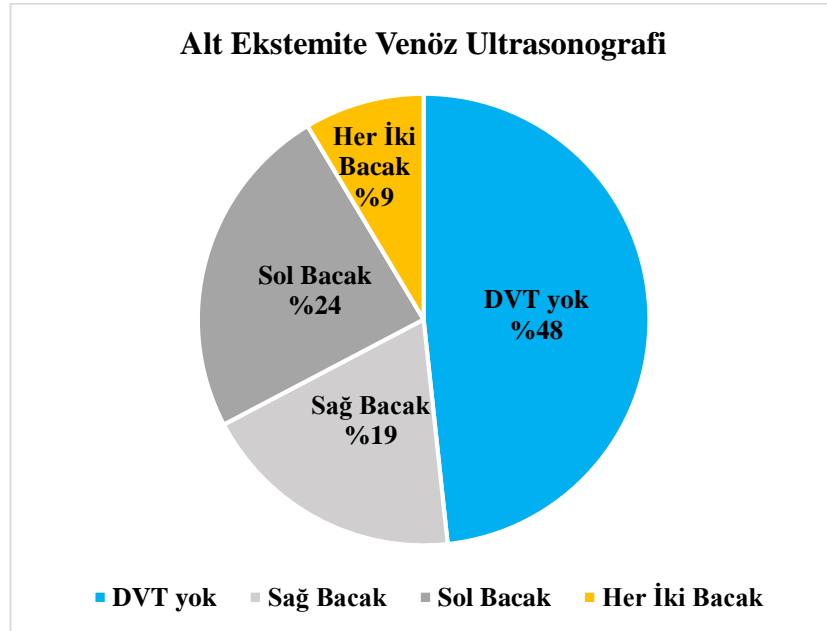
Grafik 7. Genetik Mutasyonların Sıklığı

Olguların %37,9'unda (n:19) EKG'de normal sinüs ritmi saptanırken, en sık patolojik EKG bulgusu ise % 56,8 (n:33) sinüs taşikardisi idi. Sağ kalp yetmezlik bulgusu olan McGinn-White işareti (S1Q3T3) ise 9 olguda (%15,5) görülmüştür (Grafik 8). McGinn-White işareti (S1Q3T3) görülen 9 olgunun 7'sinde (%77,7) sağ kalp disfonksiyon bulguları mevcut idi.



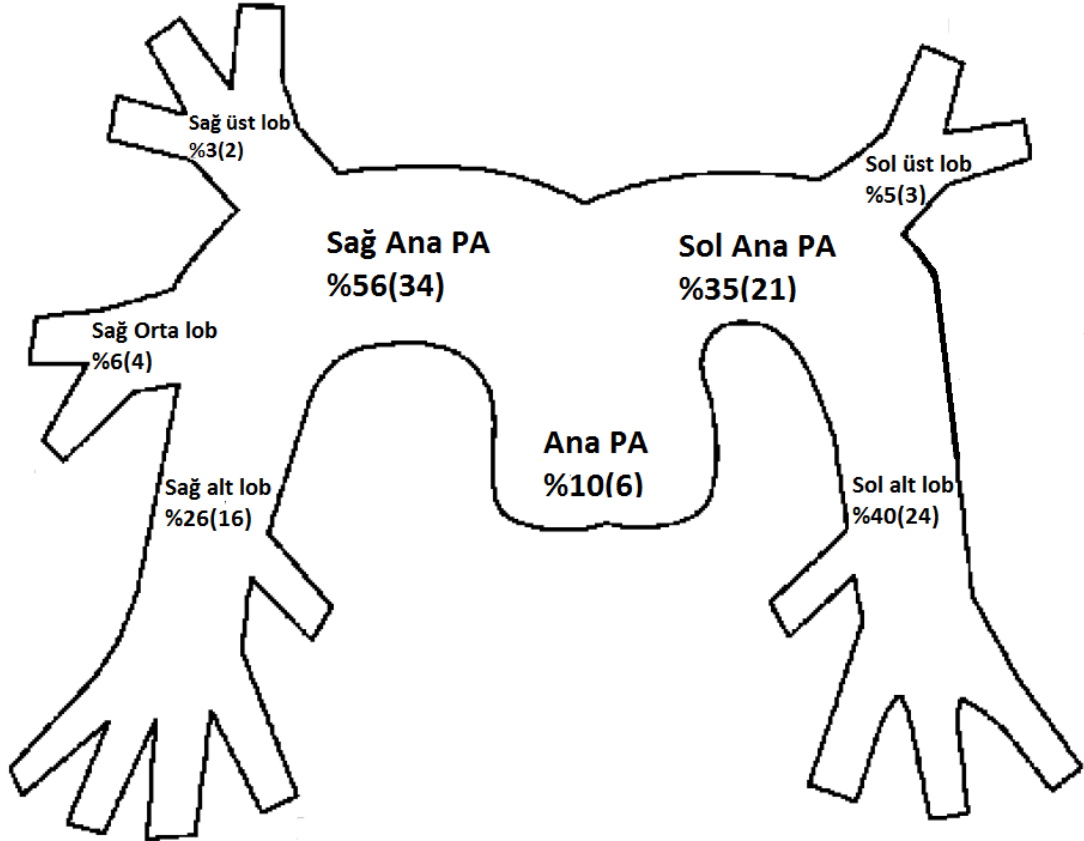
Grafik 8. EKG Bulguları Görülme Sıklığı

Başvuru anında bakılan venöz ultrasonografik incelemede 28 olguda (%48) DVT saptanmadı, 14 (%24) olguda sol bacakta, 5 (%9) olguda ise her iki bacakta DVT saptandı (Grafik 9).



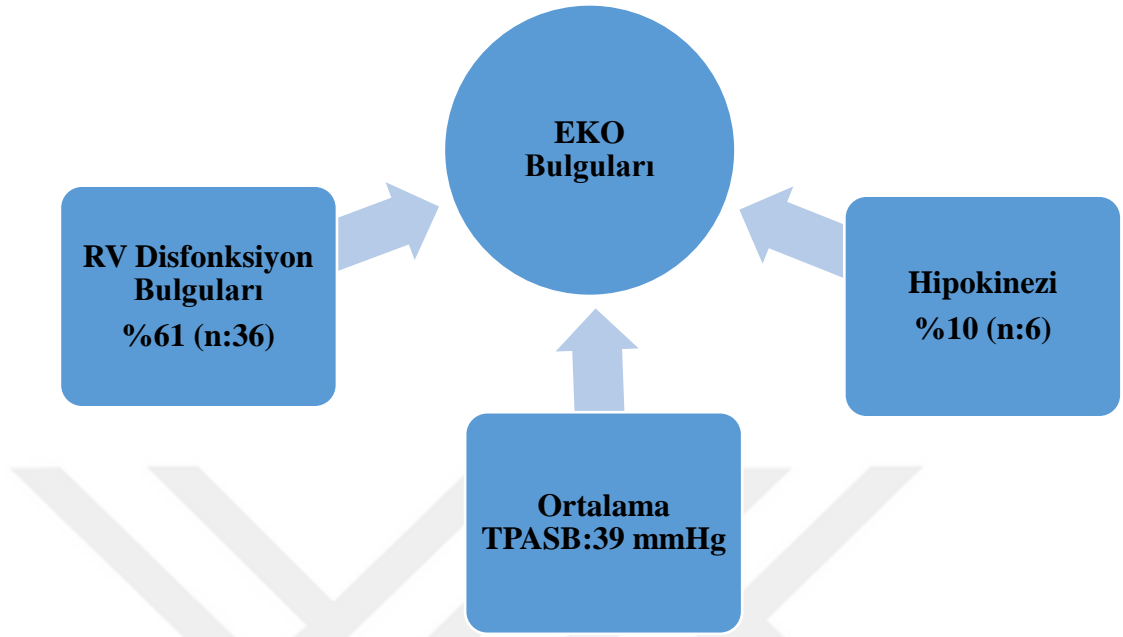
Grafik 9. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi Bulgular

Olguların bilgisayarlı tomografisinde, tromboemboli en sık 34 (%56) olgu ile sağ ana pulmoner arterde iken, 24 (%40) olguda sol alt lob pulmoner arter dalında idi. Üst lob arter tutulumları 5 (%8) olgu ile sınırlı iken her iki akciğer alt lob arter tutulumu 40 (%66) olguda mevcut idi. 6 (%10) olguda hem sağ hem sol pulmoner arterde tromboz mevcut idi. Anatomik olarak trombozun olduğu pulmoner arterler Şekil 6'da görülebilir. Ayrıca 2 olguda kardiyak mural trombüsü mevcut idi.



Şekil 6. Pulmoner Arterdeki Trombüs Lokalizasyonları

Sağ kalbi değerlendirmek için olgulara yapılan ekokardiyografide olguların 36'sında (%61) RV disfonksiyon bulguları mevcut idi. 6 (%10) olguda hipokinezi mevcut idi. Ortalama tahmini pulmoner arter sistolik basıncı (TPASB) değeri 39 mmHg olarak saptandı (Grafik 10). RV disfonksiyon bulgusu olan olgulardan 25'inde (%69,4) Troponin I değerleri pozitif idi.

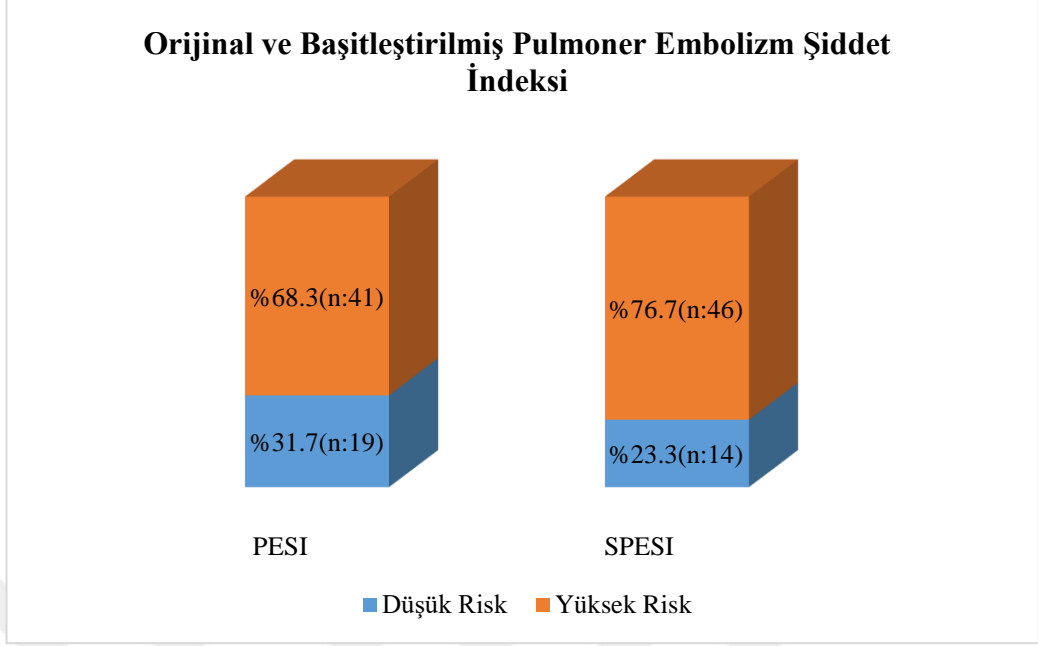


Grafik 10. Eko Bulguları

Olguların ortalama PESI ve sPESI skorları sırasıyla 108,3 ve 1,4 idi (Tablo16). Sınıf V, yani PESI skoru 125 puanın üzerinde olan 19 (%31,6) olgu mevcut idi. Her iki skorlamayı kıyasladığımızda 5 olguluk bir farkla olguların sPESI’de daha fazla yüksek risk grubunda idi. sPESI yüksek risk grubunda 46 olgu (%76,7) mevcuttu. (Grafik 11).

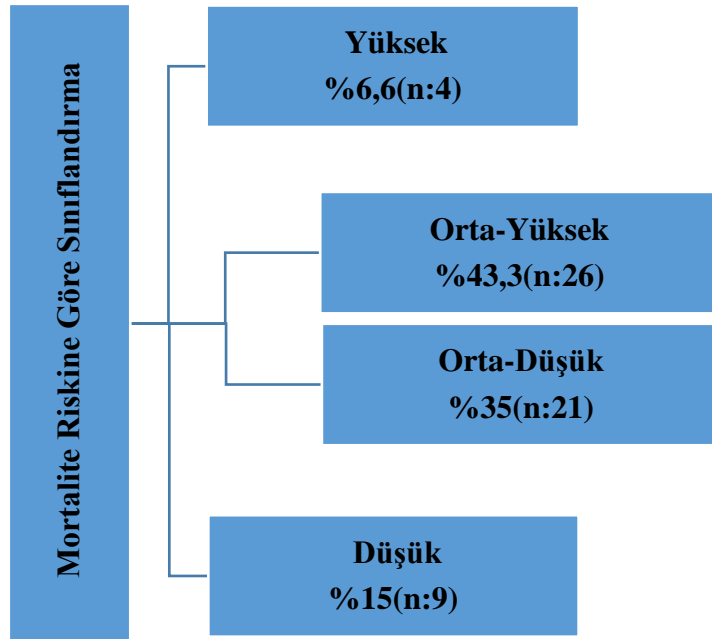
	En Düşük Puan	En Yüksek Puan	Ortalama
PESI	26	236	108,3
sPESI	0	4	1,4

Tablo 16. PESI ve sPESI Skorlamalarının Minimum, Maksimum ve Ortalama Değerleri



Grafik 11. Olguların PESI ve sPESI Skorlarına Göre Risk Grupları

Olguların PESI, sPESI, EKO bulguları, kardiyak markırları ve hemodinamisine bakılarak mortalite riskine göre sınıflandırma yapıldı. Olguların 47'si (%78,3) orta risk gurubuna dâhil oldu. Bu 47 olgudan 26'sı (%43,3) orta-yüksek risk gurubu olarak saptandı. 4 (%6,6) olgu ise yüksek riskli gurubuna dâhil oldu (Grafik 12).



Grafik 12. Mortalite Riskine Göre Sınıflandırma

Yüksek ve orta- yüksek riskli olgulardan 6'sına (%10) tam doz, 3 (%5) olguya da yarım doz trombolitik yapıldı. Yüksek riskli olgulardan 3'üne (%75) tam doz trombolitik yapıldı, geri kalan bir olguya yüksek kanama riski nedeni ile yapılamadı. Trombolitik yapılan olgularda trombolitiğe bağlı herhangi bir kanama görülmedi. Tüm olgulardan 12'sine (%20) olguya 3 ila 5 gün arası heparin infüzyonu verildi, bu olguların 9'u öncesinde trombolitik alan olgulardı. İdame tedavide 39 (%66,1) olguya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), 12 (%20,3) olguya yeni oral antikoagülanlar (YOAK), 8 (%13,5) olguya K vitamini antagonisti (KVA) başlandı (Tablo 17). KVA alan olgularda terapötik doza ortalama 7 haftada ulaşılabilirdi. Ulaşılamayan olgularda YOAK'lar tercih edildi.

Antikoagülasyon		
DMAH (%n)	KVA (%n)	YOAK (%n)
%66,1 (39)	%13,5 (8)	%20,3 (12)

Tablo 17. İdame Tedavideki Antikoagülasyon

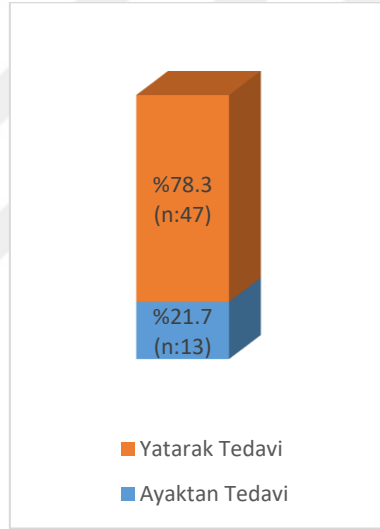
Bir olguda başvurudaki standart heparin infüzyonu sonrası epistaksis, diğer bir olguda ise DMAH sonrası gastrointestinal kanama görüldü. Bir olguda geniş enfarkt alanı üzerinden pnömotoraks, diğer bir olguda ise yine geniş enfarkt alanı sonrası ampiyem gelişti. Her iki olguya da tüp torakostomi uygulandı. Çalışmamızda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) gelişme oranı %5 (n:3) idi. Üç olguda tedavinin 3. ayında devam eden klinik nedeni ile yapılan tetkikler sonrası KTEPH saptandı. Her 3 olgu da idame tedavide DMAH kullanan olgu idi ve bu 3 olgudan biri yarım doz trombolitik tedavi almış idi. Çalışmamızdaki nüks oranı da %5 (n:3) idi. Bu 3 olgudan 2'si düzenli kontrole gelmemiş ve tedaviyi tamamlamamış olgular idi. Olgulardan bir tanesinde ise 3. kez emboli farklı lokalizasyonlarda saptandı.

İlk 30 günde PTE'ye bağlı kardiyo-respiratuar arrest sonrası 4 (%6,6) olgu ve takip eden 5 ay içerisinde DMAH tedavisine bağlı olduğu düşünülen gastrointestinal kanama sonrası 1 olgu, toplamda 5 olguda ölüm gerçekleşti (Tablo 18). Malignite, serebrovasküler olay, gibi PE dışı nedenlere bağlı olarak da toplamda 7 (%11,6) olguda ölüm gerçekleşti.

Mortalite Oranları		
	PE' ye Bağlı Ölümler (% ,n)	Tüm Nedenlere Bağlı Ölümler (% ,n)
İlk 30 Günlük Mortalite	%6.6 (4)	%10 (6)
30-180 gün	%1,6 (1)	%10 (6)
Toplam	%8.3 (5)	%20 (12)

Tablo 18. Mortalite Oranları

Olguların 47'si (%78,3) yatırılarak, 13'ü (%21,7) ayaktan tedavi verilerek takibe alındı (Grafik 13). Yatan hastalarda ortalama yatış gün sayısı 8 ve yattıkları süredeki sağlık hizmetleri maliyeti ortalama 5556 TL idi.



Grafik 13. Hastaların Ayaktan veya Yatarak Tedavi Oranları

İdame tedavide kullanılan ilaçların 6 aylık ortalama maliyetleri hesaplandı. Tedavi rejimlerinden en maliyetli olan 9180 TL/6 aylık ile DMAH'lardı. Diğer rejimlerin maliyeti aşağıda belirtilmiştir.

6 Aylık Ortalama Tedavi Maliyetleri (TL)

DMAH	KVA	YOAK
9180	74	1431

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda akut PTE tanısı ile başvuran 60 olguda demografik özellikler, semptomlar, risk faktörleri, laboratuvar testleri ve radyolojik bulgular değerlendirmeye alındı. Primer amacımız, kazanılmış risk faktörü olsun veya olmasın tüm hastaların genetik-konjenital risk durumlarını belirlemektir. Aslında kazanılmış risk faktörü olanlarda, genetik-konjenital durumları araştırmak pek de alışılabilir bir durum değildir. Kazanılmış risk faktörü olan bireylerin tamamında PTE görülmeyip bunların sadece bir kısmında PTE görülmesinden yola çıkarak, kazanılmış risk faktörü olanlarda dahi genetik-konjenital bir risk faktörünün olabileceğini düşünerek çalışmamızı dizayn ettik.

Amerikada 22 merkezin acil servisine başvuran 1880 olgu serisi ile yapılan Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Patients Diagnosed With Acute Pulmonary Embolism in the Emergency Department (EMPEROR) ve 2454 olgu sayısı ile International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) çalışmaları materyal ve metod yönünden çalışmamıza benzer olup olgu sayılarının üstünlüğü ile Pulmoner Tromboemboli alanında yapılmış kapsamlı çalışmalardır. 1999 da yapılan ICOPER çalışmasının 2003 ve 2006'da alt grup çalışmaları devamında gelmiştir. EMPEROR çalışmasındaki olguların risk faktörlerine bakıldığında, %26,9'unda obezite, %22,3'ünde kanser ve %11,6'sında immobilizasyon tespit edilmiştir (42). ICOPER'da ise olguların %13'ünde kalp yetmezliği, %19'unda kanser tespit edilmiştir (43). VTE tedavisi altındaki 1231 olgu serisini içeren bir derlemede risk faktörleri incelendiğinde olguların %37,8'inde obezite, %26'sında VTE öyküsü, %22'sinde kanser, %12'sinde immobilizasyon, %11,2'sinde majör cerrahi ve % 8,2'sinde kalp yetmezliği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada olguların %76'sında 2 veya daha fazla sayıda risk faktörü olduğu bulunmuştur (44). Ülkemizde 2017 de acil kliniğine başvuran hastaların 5 yıllık geriye dönük incelemesini konu alan bir tez çalışmasında toplamda 104 olgunun risk faktörlerini sıklık sırasına göre; en sık ileri yaş (≥ 65 yaş) (%36,1), operasyon öyküsü (%11,5), koroner arter hastalığı (%10,4) ve kanser (%9) olarak tespit edilmiş olup olguların %59,6'sında birden fazla risk faktörü bulunmuş (45). Bizim çalışmamızdaki olguların tümünde en az bir risk faktörü, %76,6'sında (n:46) en az iki risk faktörü

mevcut iken ortalama risk faktörü sayısı 2,5 idi. Araştırmamızda, risk faktörlerinde birinci sırayı %58,3 (n:35) oran ile immobilizasyon alırken bunu takiben şişmanlık ve ileri yaş %48,3 (n:29) oran ve %20 (n:12) oran ile kanser gelmekteydi. Araştırmamızın kanser oranı genel olarak literatür ile uyumlu iken, immobilizasyon ve obezite gibi diğer risk faktörlerinin ise farklı olduğu görülmektedir. Çalışmamızdaki olgulardan 65 yaş üzeri olanların oranının fazla olmasının ve sosyo-ekonomik, bölgesel nedenlerin bunda etkili olabileceğini düşünüyoruz.

Hiperhomosisteineminin endotel hasarı yaparak tromboza eğilimi arttırdığı düşünülmektedir (46). MTFHR mutasyonlarının MTHFR C677T ve MTHFR 1298 olmak üzere iki mutasyonu mevcuttur. Irklara ve toplumlara göre mutasyonlar arasındaki oran değişmekle beraber Avrupa, Asya ve Amerika'da yapılan birçok çalışmada MTFHR mutasyonlarının sağlıklı toplumda da sık görüldüğü belirtilmekte ve bu konu çok tartışılmaktadır. Örneğin Bezzin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MTFHR A1298C heterozigot mutasyon oranı sağlıklı toplumda %42,6 iken VTE'li olgularda %42,8 bulunmuş. MTFHR C677T heterozigot oranı sağlıklı kontrol grubunda %44,6 iken VTE'li grupta %38 olarak daha düşük bulunmuş. Yine aynı çalışmada sağlıklı bireylerdeki PAI-1 homozigot (4G/4G) mutasyon oranı %28, heterozigot (4G/5G) mutasyon oranı %47,4 iken VTE'li olgularda da sırasıyla %23 ve %47 olarak bulunmuş (47). Ülkemizden yapılan diğer bir çalışmada Küpeli ve arkadaşları da PTE'li olgularda MTFHR C677T homozigot mutasyonunu %5,9 heterozigot mutasyonunu ise %33,3 oranda tespit etmişler. Yine aynı çalışmada Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu %7,8 ve Protrombin 20210A heterozigot mutasyonu %9,8 olarak tespit edilirken PAI-1 homozigot ve heterozigot mutasyon oranları sırasıyla %30 ve %47,5 olarak bulunmuş (48). Batı Karadeniz bölgesinde Tuğ ve arkadaşlarının yaptığı kanıtlanmış VTE olgularını içeren 46 olguluk bir çalışmada Faktör V Leiden heterozigot mutasyon oranı %30,8 ve Protrombin 20210A mutasyonu ise tespit edilememiştir (49). Tromboz ile başvuran ve 146 olguyu içeren başka bir çalışmada Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu %26 ve Protrombin 20210A heterozigot mutasyonu %6,8 olarak bulunmuş (50). Bizim çalışmamızda da Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu %12,1 oranında, Protrombin 20210A heterozigot mutasyonu %5,2 oranında görüldü. Protrombin 20210A heterozigot mutasyon oranı literatürdeki oranlar ile benzerlik göstermekle

birlikte Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu bizim toplumumuzdaki çalışmalara göre daha az oranda görüldüğünü söyleyebiliriz. Fakat ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalardaki olgu sayısının kısıtlılığı oranların geniş bir aralıkta olmasına neden olmakta. PAI-1 4 Guanozin/ 5 Guanozin (4G/5G) polimorfizminin VTE oluşumundaki ilişkisine dair pek çok çalışma vardır. Sonuçlar çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir ve bu konudaki yayınlar birbiriyle çelişkilidir. Çalışmaların bütününde bildirilen tüm etkiler 4G alleli için daha belirgindir. Araştırmamızdaki PAI-1 verileri de literatürdeki çalışmalarla benzer olup homozigot mutasyon oranı %27,6 ve heterozigot mutasyon oranı % 51,7'dir. Genel olarak Türkiye'de yapılan tarama çalışmaları toplumda MTFHR için bakılan homozigot C677T sıklığının %5, heterozigot sıklığının ise %35 civarında olduğunu göstermiştir (51). Bizim çalışmamızdaki C677T mutasyonu homozigot ve heterozigot oranları sırasıyla %3,4 ve %29,3 olarak bulunuldu. A1298C mutasyon oranları ise homozigotlarda %19 heterozigotlarda %39,7 olarak bulunuldu. Sağlıklı kontrol gurubumuz olmadığı için bu oranları kıyaslayamadık, fakat ülkemizde ve dünyada yapılan diğer çalışmaları incelediğimizde sonuçların benzerlik gösterdiğini söyleyebiliriz. Bu bağlamda yapılan birçok çalışmada pulmoner tromboemboli, derin ven trombozu, iskemik inme veya herhangi bir odakta tromboz olsun veya olmasın MTFHR ve PAI-1 mutasyon oranlarının hasta gurupları ve sağlıklı bireylerde birbirine çok yakın ve hatta bazı çalışmalarda sağlıklı bireylerde daha fazla oranda olduğunu söyleyebiliriz. Bu iki genetik anomalinin heterozigot mutasyonlarında elimizdeki ve dünyadaki verilerle bu kanıya varmakla birlikte homozigot mutasyonlarında istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar karşımıza çıkmakta ve tromboz ile ilişkisi biraz daha fazla olabilmektedir. Tromboz oluşumuna yol açan birçok etken ve risk faktörü olduğundan bu konunun açıklığa kavuşabilmesi hiç risk faktörü olmayan çok büyük hasta serileri ile çalışmalar yapılması kanaatindeyiz.

Son yapılan araştırmalarda MTHFR gen mutasyonları ve hiperhomosisteinemi ile venöz tromboemboli arasında bir ilişki bulunamamıştır. İlave başka genetik mutasyonların olması VTE riskini arttırabileceği söylenmekte. Bu nedenle Türk Hematoloji Derneği Kalıtsal trombofili tanı ve tedavi kılavuzu uzlaşısı raporunda trombofili taramasında MTHFR gen mutasyonları ve açlık homosistein düzeylerine bakılması önerilmemektedir (52).

PTE çoğunlukla risk faktörlerine bağlı provoke olduğu için, risk faktörleri de ileri yaşta sık görüldüğünden daha çok yaşlı bireylerde görülür. Çalışmamızda ortalama yaş $59,9 \pm 18,7$ idi. 31 (%51,6) olgu 65 ve üzeri yaşıyordu. Olguların 26'sı erkek (%43,3), 34'ü kadın (%56,7) idi. 2011 yılındaki kapsamlı EMPEROR çalışmasında ortalama yaş 56,5 iken 65 yaş üzerindeki PTE'li olgu oranı %33,5 olarak tespit edilmiştir (42). Yine aynı çalışmada kadın oranı %52,8 olarak bulunmuş. Ülkemizden yapılan bir çalışmada Çavuş ve arkadaşlarının 368 PTE hastası ile yapılan çalışmasında yaş ortalaması 66,1 olup kadın oranı %48, erkek oranı %51,6 olarak bulunmuştur (53). Literatür incelendiğinde çalışmaların materyal ve metoduna göre ortalama yaşlar değişmektedir. Bu farklılık eşlik eden hastalıkları, hastalığın şiddetini ve seyrini değiştirebilecek kadar önemlidir.

2003'te Torbicki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dispne ile başvuran olgu oranı %88 iken göğüs ağrısı ile başvuran olgu oranı %47'lerde kalmakta (43). Aynı çalışmada senkop oranı ise %16'larda. ICOPER çalışmasında PE olgularının %82'sinde nefes darlığı, %49'unda göğüs ağrısı, %20'sinde öksürük, %14'ünde bayılma, %7'sinde hemoptizi saptanmıştır (54). Bizim çalışmamızda da en sık görülen semptomlar benzerlik göstermekte ve en çok başvuru %96,7 oran ile dispne iken göğüs ağrısı oranı %68,3 ile ikinci sırayı almakta.

Köyden ve arkadaşlarının 132 PTE hastası ile yaptığı çalışmada, hastaların komorbiditesi incelendiğinde en sık hipertansiyonun (HT) (%37) eşlik ettiği tespit edilmiştir. %15,9'unda KAH, %12,1'inde KOAH, %9,8'inde diyabet, %7,6'sında KKY ve %6,1'inde serebrovasküler olay (SVO) tespit edilmiş (55). ICOPER'da olguların %13'ünde KOAH, %19'nda kanser, %13'ünde kalp yetmezliği tespit edilmiş (43). Çalışmanın sonuçlarında hipertansiyon ile ilgili veri belirtilmemiş. EMPEROR'da ise olguların %45,6'sında hipertansiyon, %8,5'unda KOAH, %7,5'unda kalp yetmezliği raporlanmış (42). Andersson ve Södenberg'in 5793 olguyu kapsayan İsveç kohort çalışmasında oranlar bizim çalışmamızdan farklı olmakla birlikte en sık komorbiditenin hipertansiyon ve sonrasında kardiyak hastalıkları olarak tespit edildiğini belirtmek gerekir (56). Bizim de çalışmamızda litaretürle uyumlu olarak %31,6 oran ile hipertansiyon en fazla görülürken, %20 sıklık ile KAH, KKY gibi kardiyak hastalıklar da ikinci sırayı almakta idi. Araştırmamızda eşlik eden hastalıklar içerisinde KOAH'ın %13,3'lük görülme oranı

ICOPER çalışması ile uyumlu idi. Ayrıca Yıldız ve ark. yaptığı bir çalışmada KOAH atakla gelen hastalarda PE olma olasılığı araştırılmış olup bu oran %9 olarak tespit edilmiştir (57). Eşlik eden komorbiditelerin literatürde ve bizim çalışmamızda benzerlik göstermesinin altında yatan en önemli nedenin, ilerleyen yaş ile birlikte HT, KOAH ve KAH gibi kardiyak hastalıkların görülme sıklığının artması olarak düşündük.

Çalışmamızda kanıtlanmış PTE'li 24 (%40) olguda Wells ikili skorlamasında '*PTE olası değil*' olarak saptanmıştı. Üçlü skorlamada ise 7 (%11,6) olguda '*düşük klinik olasılık*' olarak bulundu. Ülkemizde yapılan bir çalışmada kanıtlanmış PTE tanısı olan olguların Wells skorlaması % 39,5'inde düşük, %50,6'sında orta, %9,9'unda yüksek olasılıklı olarak belirlenmiş (58). Toplamda 29 çalışmanın sonuçlarının ve 31215 olgunun incelendiği geniş bir derlemede PTE şüphesi bulunan olgulara üçlü puanlama sistemi kullanıldığında düşük klinik olasılık olan olguların %5,7'sinde, orta klinik olasılık olanların %23,2'sinde, yüksek klinik olasılık olanların %49,3'ünde PTE kanıtlanmış (59). Aynı çalışmada ikili puanlama sistemi kullanıldığında ise '*PE olası değil*' grubu olgularının %8,4'ünde, '*PE olası*' olan olgu grubunun %34,4'ünde PTE saptanmış. Literatürde ikili ve üçlü puanlama skorlamasını karşılaştıran yeterli araştırma bulunmamakla birlikte üçlü Wells skorlamasının ikili skorlamaya göre daha güvenli olduğunu, tek başına ikili Wells skorlamasının PTE'yi ekarte etmek için yeterli olmadığını söylemek gerekir. Bizim çalışmamızda Wells ikili skorlamasında '*PTE olası değil*' olanların oranı %40, üçlü skorlamada ise '*düşük klinik olasılık*' olanların oranı %11,6 idi. Bu sonuçlar; bazı PTE'li olgularda klinik skor düşük bile olsa, emboli ekartasyonu için bu tür skorlama sistemlerinin tek başına yetersiz olduğu sonucuna varmamıza neden olmuştur. Bu klinik skorlama sistemlerinin D-dimer ile birlikte kullanılması gerektiğini düşünüyoruz.

Literatüre bakıldığında kanıtlanmış PTE'li olgularda plazma D-dimer seviyesi ile ilgili geniş olgu serileri bulunmakta. Toplamda 1022 hastayı içeren, bir çalışmada subgrup olarak PTE kanıtlanmış 233 olguda D-dimer ortalama 5,37 µg/ml olarak bulunmuştur (60) 1943 olguyu içeren geniş bir kohortta D-Dimer'in 2 µg/ml'nin üzerinde olması PTE için güçlü bir belirleyici olarak gösterilmiştir (61). Kanıtlanmış PTE'si olan 26 olguluk küçük bir seride ise D-dimer ortalama 9.85

$\mu\text{g/ml}$ olarak bulunmuştur (62). Bizim de verilerimiz literatür ile uyumlu olup ortalama D-dimer seviyesi $7,67 \mu\text{g/ml}$ olarak bulunuldu. Olguların %91,6'sında (n:55) D-dimer $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ 'nin üzerinde bulunulmuş olmasından dolayı, PTE şüphesi olan olgularda bu seviyenin üzerindeki D-dimer değerlerinin güçlü bir öngörücü olarak düşünülmesi kanaatine vardık. Bir olgumuzda başlangıçta düşük olan D-dimer seviyesi kontrollerde yükseldi. Bu sebepten emboli düşünülen olgularda D-dimer seviyesinin tekrar çalışılması gerekebilir. PTE'de tanı ve ekartasyon için D-dimerin $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ üzerindeki değerleri esas alan laboratuvar değeri ile güncel kullanılan klinik tahmin skorlamalarındaki parametreleri de içeren yeni kombine bir skorlama modeli faydalı olacaktır.

Kanıtlanmış PTE'si olan 334 olguyu içeren bir çalışmada Bajaj ve arkadaşları olguların EKG bulgularını sıklık sırasında göre: normal sinüs ritmi %53 olguda, sinüs taşikardisi %31 olguda, %6 oranında S1Q3T3 paterni ve %6 oranında atriyal fibrilasyon olarak tespit etmişler (63). EMPEROR çalışmasında ise normal sinüs ritmi %24, atriyal fibrilasyon %12, sağ dal bloğu %13 olguda tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında olguların %57,6'sında sinüs taşikardisi, %10,6'sında sağ ventrikül hipertrofisi tespit edilmiş. Literatürdeki EKG bulgu oranları ve sıralamaları farklı olmakla birlikte ilk üç sırada normal sinüs ritmi, sinüs taşikardisi ve sağ ventrikül yüklenme bulguları gelmekte. Bu farklılık çalışmalara alınan olguların hastalığının şiddeti ile değişebilmektedir. Bizim çalışmamızda olgularımızın %37,9'unda EKG' de herhangi bir patoloji saptanmazken, %56,8'inde sinüs taşikardisi, %15,5'inde S1Q3T3 paterni ve %13,7'sinde de sağ ventrikül hipertrofisi saptanmıştır.

2003'te yapılan ICOPER çalışmasında olguların %53'ünde DVT tanımlanmış (43). Şen ve arkadaşlarının yaptığı 172 olgu serisini içeren retrospektif bir çalışmada ise olguların %56,4'ünde DVT tespit edilmiş (58). Çalışmamızda DVT saptanma oranı %52 idi. Çalışmamızda literatür ile benzer oranda DVT saptanmakla beraber gerçek oranın bu olmadığı kanaatindeyiz. Doppler ultrasonografinin kullanıcı bağımlı olması, obezlerde suboptimal değerlendirme ve proksimal venlerin teknik olarak yeterince görüntülenememesinden dolayı bu oranların hem bizim çalışmamızda hem de diğer çalışmalarda daha yüksek oranda olduğunu düşünüyoruz.

Olgularımızın bilgisayarlı tomografisinde en sık emboli lokalizasyonu %56 oran ile sağ ana pulmoner arter tutulumuydu. Sağ ana pulmoner arteri %40 ile sol alt lob pulmoner arter takip ediyordu. Sol ana pulmoner arter ise %35'lik oranda tutulmaktaydı. Sünnetçioğlu ve ark. yaptığı bir çalışmada sağ ana pulmoner arter %37,8 oranında, sol ana pulmoner arter %17,5 oranında, bilateral ana pulmoner arter ise %44,5 oranında tutulmuş (64). Kadioğlu ve ark. yaptıkları çalışmada sağ ana pulmoner arter tutulumu %52,9 sol ana pulmoner arter tutulumu %34,6 olarak bulunmuş (45). Şen ve ark. Yaptığı araştırmada embolinin tuttuğu lokalizasyonlar %44 sağ alt lob pulmoner arteri, %36,6 sol alt lob pulmoner arteri, %26 sağ üst lob pulmoner arteri, %25 sağ ana pulmoner arteri olarak bulunmuş (58). Duru ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada sağ ana pulmoner arter tutulumu %32,1 ile ilk sırayı almakta (65). Çalışmamızdaki embolinin lokalizasyonları, oranlar arasında farklılıklar olmakla birlikte Kadioğlu, Duru ve Sünnetçioğlu'nun yaptığı çalışmalar ile benzer sonuçlar vermekte iken Şen ve arkadaşlarının 2009'daki çalışması ile çelişmekteydi.

Yapılan bir çalışmada PTE'li olguların %27,4'ünde sağ ventrikül disfonksiyon bulguları, % 26,6'sında da hipokinezi tespit edilmiş (66). Diğer bir çalışmada olguların %82,6'sında sağ ventrikül disfonksiyon bulguları saptanmış (55). Olgularımızın ekokardiyografi bulgularında %61'inde sağ ventrikül disfonksiyon bulguları mevcut idi. %10 olguda ise hipokinezi mevcut idi

EMPEROR çalışmasında ortalama PESI skoru 88 olarak bulunulmuş (42). Başka bir araştırmada ise PESI skoru olguların %56,8'sında düşük, %43,2'sinde yüksek, sPESI %66'sında düşük, %34'ünde yüksek olarak bulunulmuş (55). Sınıf V, yani PESI skoru 125 puanın üzerinde olan olgularımızın %47,3'ünde tüm nedenlere bağlı 6 ay içinde mortalite gerçekleşmiş. İlk 30 günde mortalitesi gerçekleşen olgularımızın tamamı sınıf V PESI skoruna sahip. PESI ve sPESI skorunun erken taburculuk, kanama riski, 30 günlük mortalite gibi birçok etken ile ilişkili olabileceği çalışmalarda ortaya çıkmış (67,68). Çalışmamızda ortalama PESI skoru 108,3, sPESI ortalaması ise 1,4 idi.

Otuz günlük mortalite riski sınıflamasına göre olgularımızın %78,3'ü orta risk (%43,3'ü orta-yüksek risk, %35 orta-düşük), %6,6'sı yüksek risk, %15'i de düşük risk gurubu olarak tespit edildi. Yıldızeli ve arkadaşlarının yaptığı 570 hastayı

içeren retrospektif bir çalışmada olguların %10,8'i yüksek, %36,4'ü orta, %52,6'sı ise düşük risk gurubunda bulunmuş (69). Yapılan diğer bir çalışmada olguların %41,7'si düşük, % 37,9'u orta, % 15,2'si yüksek risk grubu olarak saptanmış (55). 179 olgu serisine ait bir Japon çalışmasında olguların %63'ü düşük, %18'i orta, %17'si de yüksek riskli tespit edilmiş (70). Çalışmamızdaki risk grupları genel olarak literatürden farklılık göstermektedir. Orta risk gurubundaki olgularımızın oranı ülkemizdeki ve diğer ülkelerdeki araştırmalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Olgularımızın çoğu orta-yüksek risk gurubunda olup bunun nedeni olarak çalışmanın yapıldığı merkezin 3. basamak sağlık kuruluşu olması nedeni ile hasta popülasyonunun randomize olmaması olarak düşünmekteyiz.

Olguların idame tedavisinde büyük çoğunlukla (%66,1) DMAH'lar kullanıldı. DMAH'ların tercih edilme sebebi en başta monitörizasyona gerek duyulmaması, kanser olgularında daha fazla güvenilir olması ve Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından yapılan geri ödeme kolaylığıydı. İdame tedavideki ilaçların etkinliğini ve yan etkilerini değerlendirmek, olgu sayımızın kısıtlı olması ve yeterince randomize olmaması nedeni ile doğru olmayacaktır. Ancak şunu söyleyebiliriz ki farklı tedavi rejimlerini içeren bu çalışmamızda ciddi yan etkiler görülmemekle birlikte tedavi rejimleri arasında ciddi maliyet farkı vardı. Bu konunun daha büyük olgu serilerini içeren randomize çalışmalar ile tartışılmaya ihtiyacı vardır. Başta bizim ülkemiz olmak üzere tüm ülkelerin sağlık hizmetleri sisteminin maliyet-etkinlik konusunu dikkate alması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda 3 (%5) olguda KTEPH, 3 (%5) olguda da PTE nüksü saptandı. Yapılan bir çalışmada akut PTE sonrası 1. yılda KTEPH kümülatif insidansı %3,1 olarak bulunmuş (71). Olgularımızın ilk 30 günlük mortalite oranı %5 idi. Kadioğlu'nun yaptığı çalışmada da %5,8 ile benzer bir oran tespit edilmiş (45). Kapsamlı EMPEROR çalışmasında da 30 günlük mortalite oranı %5,4 olarak bulunmuş (42). Mortalite oranlarımızın literatür ile uyumlu olduğunu söyleyebiliriz, fakat olgu sayısı daha kapsamlı olan çalışmaların gerçek prevalansı daha iyi yansıttığını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pulmoner tromboemboli gelişmesine yol açan genetik ve edinsel birçok etkenin olduğu bilinmekte. Günümüzde altın çağını yaşayan teknolojik gelişmelerin getirdiği hayat biçimi sağlıklı insanları hareketsiz kılmakta, komorbid hastaların yaşam süresini uzatmakta ve dolayısı ile immobilizasyona katkı sağlamakta. İmmobilizasyon ve yeni yemek kültürü ile obezite çağın sorunu haline gelmekte. Çalışmamızın ve literatürün verilerinin de desteklediği gibi immobilizasyon ve obezite VTE için çok ciddi önlenebilir risk faktörleridir. Her immobil ve obez hastada VTE gelişmediği de aşikârdır. Tromboz riskini arttırıp VTE ye yol açan genetik mutasyonların yanında tromboz ve VTE riskini arttırıp arttırmadığı henüz kanıtlanmayan mutasyonlar da vardır. Genetik ileri tetkik planlanan olgularda ilk basamak olarak Faktör V Leiden ve Protrombin 20210A bakılması gerektiğini düşünüyoruz. Literatürde yapılan çalışmaları ve kendi çalışmamızı göz önünde bulundurduğumuzda MTFHR ve PAI heterozigot mutasyonlarının VTE uzatılmış tedavi veya profilaksi kararında etkili olmaması gerektiğini düşünmekteyiz.

VTE'nin ilerleyen yaşlarda görülmesi ve bu yaşlarda komorbiditenin artmasından dolayı kardiyak ve solunumsal hastalığı olanlarda benzer semptom ve bulgular nedeni ile VTE tanısı güçleşmektedir. Ek hastalığı bulunan bireylerde tanısal süreç konusunda daha dikkatli olunmalıdır.

Venöz tromboemboli şüphesi bulunan olgulara zamanında tanı koymak veya gereksiz ileri tetkiğin önüne geçmek için yapılan klinik tahmin skorlamalarından en çok kullanılan olan Wells Skorlaması'nın üçlü puanlama sisteminin duyarlılığının daha yüksek olduğunu gördük. Bu bağlamda klinikte üçlü puanlama sisteminin ikili puanlama sistemine göre daha güvenli olduğu kanısına vardık. Tanısal algoritmada sık kullanılan diğer bir parametre olan D-dimer bizim çalışmamızdaki olguların büyük çoğunluğunda 2 µg/ml'nin üzerinde bulunmuştur. Literatürdeki birçok çalışma da bunu desteklemekte olup Wells Skorlamasını daha güvenilir ve güçlü kılmak adına D-dimer seviyelerini de içeren yeni klinik tahmin skorlamaları geliştirilebilir düşüncesindeyiz.

Çalışmamızın dikkat çekici sonuçlarından biri de maliyet olmuştur. Tedavide kullanılan YOAK ve DMAH'lar arasındaki maliyet farkı, maliyet-etkinlik

kapsamında değerlendiriliğinde ülkelerin sağlık politikaları düzenleyicilerinin üzerinde durması gereken bir konu olarak ne çıkmaktadır.

VTE’de etkin bir tedavi ile hastaların çoğunda kr oranı yüksektir. Fakat düzensiz kontroller ve tedaviyi terk olguların VTE’nin ağır seyreden formu KTEPH’e dnşebilmesine neden olmaktadır. Bizim alışmamızda KTEPH gelişen hastaların tamamı DMAH kullanan hastalar idi ve bu konunun daha çok olgu içeren çalışmalar ile araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak etkin bir tedavisi olan ve önlenebilir bir hastalık olan VTE günümüzde artan obezite, kanser ve cerrahi nedeni ile görülme sıklığı giderek artmakta ve solunumsal hastalıklar içerisinde önemini daha da arttırmaktadır. En önemli husus hastaların çoğunda tetikleyici faktör olan edinsel risk faktörlerinin ortadan kaldırılması veya azaltılmasıdır. Bu bağlamda tüm hekimler başta olmak üzere sağlık alışanlarında farkındalık oluşturulması yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Arseven O, Ekim N, Müsellim B, Oğuzülgen İK, Okumuş NG, Öngen G ve ark. Pulmoner tromboembolizm tanısı ve tedavi yaklaşımı raporu. 2015.
2. Stashenko GJ, Tapson VF. Nat Prevention of venous thromboembolism in medical patients and outpatients. *Rev Cardiol*.2009;6:356-63.
3. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet* 2004; 363: 1295–1305.
4. Lilienfeld DE. Decreasing Mortality From Pulmonary Embolism in the United States 1979-1996. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 465-9.
5. Erkan L. Pulmoner Tromboembolizm Özel Sayısı. Ed. Numanoglu N. Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları. Vol:1, No:3, Aralık 2003.
6. Tormene D, Ferri V, Carraro S, Simioni P. Gender and the risk of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:193-8.
7. Lee CH, Cheng CL, Lin LJ, et al. Epidemiology and predictors of short-term mortality in symptomatic venous thromboembolism-A nationwide population based study.
8. Nikolaou K, Thieme S, Sommer W, et al. Diagnosing pulmonary embolism: new computed tomography applications. *J Thorac Imaging* 2010; 25: 151–160.
9. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism:a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761-8.
10. DeMonaco NA, Dang Q, Kapoor WN, Ragni MV. Pulmonary embolism incidence is increasing with use of spiral computed tomography. *Am J Med*.2008;121:611-17.
11. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-8.
12. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002;162:1182-9.
13. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037-52.
14. Anderson FAJr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism, *Circulation* , 2003, vol. 107 23 Suppl 1(pg. I9-I16).
15. Dalen JE. Pulmonary Embolism: What have we learned since Virchow? Natural History, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002;122:1440-56.
16. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis, *JAMA* , 2005, vol. 293 6(pg. 715-722).
17. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, Monreal M. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use, *Thromb Haemost* , 2010, vol. 103 2(pg. 306-311).
18. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism, *Circulation* , 2012, vol. 125 17(pg. 2092-2099).
19. Sultan AA, West J, Tata LJ, et al. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in

- hospital: population based cohort study from England. *BMJ* 2013;347:f6099.
20. Panchalee Satpanich, Ponlapat Rojnuckarin. Risk factors for venous thromboembolism (VTE) recurrences in Thai patients without cancer. Volume 24, 2019 - Issue 1. Pages 159-165.
 21. Özsu S, Özlü T, Bülbül Y. Ulusal verilerle pulmoner tromboemboli. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2009;57:466-82.
 22. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Progress in cardiovascular diseases*. 1975;17(4):259-70.
 23. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25:243-51.
 24. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:957-70.
 25. Kruip MJ, Söhne M, Nijketer M, et al. A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 2006;260:459-66.
 26. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule out criteria. *J Thromb Haemost* 2008;6:772.
 27. Singh B, Mommer SK, Erwin PJ, Mascarenhas SS, Parsaik AK. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) in pulmonary embolism-revisited: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J*. 2013;30:701-6. [PMID: 23038695] doi:10.1136/emmermed-2012--201730.
 28. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
 29. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol* 2004;40:580-94.
 30. Penalzoza A, Roy PM, Kline J, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012;10:1291-6.
 31. Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, et al. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1491-8.
 32. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* 2005;5:6.
 33. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D et al. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *CHEST Journal*. 2008;133(2):358-62.
 34. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:1760-8.
 35. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296-304.
 36. Donze J, Le Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100:943-8.

37. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1041-6.
38. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: Risk assessment and management. *Eur Heart J* 2012;33:3014-22.
39. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:3033-69.
40. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):7S-47S.
41. Atasay B, Arsan S, Gunlemez A, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonates and adults: a study in a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20:627-34.
42. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:700–706.
43. Torbicki A, Galie N, Covezzoli BS A et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: Results from the international cooperative pulmonary embolism registry. *Journal of the American College of Cardiology.* Volume 41, Issue 12, 18 June 2003,. Pages 2245-2251,
44. Anderson, Jr. FA, Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: a community-wide survey. *J Vasc Surg.* 1992; 16: 707–714.
45. Bayramođlu A, Kadioğlu E. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi acil tıp kliniğinde pulmoner emboli tanısı alan hastaların geriye dönük 5 yıllık incelemesi. *Ulusal Tez Merkezi. Tez No:* 462400.
46. Tetik Ő, Ak K. Kardiyovasküler hastalıklarda trombosit fonksiyon testleri: patofizyolojiden klinik yaklaşıma. *Cumhuriyet Med J* 2010; 32: 264-74.
47. Bezgin T, Kaymaz C, Akbal Ö et al. Thrombophilic Gene Mutations in Relation to Different Manifestations of Venous Thromboembolism: A Single Tertiary Center Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018 Jan;24(1):100-106.
48. Kupeli E, Verdi H, Simsek A et al. Genetic mutations in Turkish population with pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011 Nov-Dec;17(6):E87-94.
49. Tuğ E, Tuğ T, Düzenli Gepdiremen S et al. Batı Karadeniz Bölgesindeki Pulmoner Tromboemboli Vakalarında Faktör V, Faktör II ve MTHFR Mutasyonlarının Sıklığı. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci.* 2010;22(2):185-92.
50. A. Gurgey, I.C. Haznedaroglu, T. Egesel et al. Two Common Genetic Thrombotic Risk Factors: Factor V Leiden and Prothrombin G20210A in Adult Turkish Patients With Thrombosis. *American Journal of Hematology* 67:107–111 (2001).

51. Akar N, Akar E, Akçay R, Avcu F, Yalcin A, Cin S. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T, 1298 A-C, and 1317 T-C on factor V 1691 mutation in Turkish deep vein thrombosis patients. *Thromb Res* 2000; 97: 163-7.
52. Kalıtsal trombolifi tanı ve tedavi kılavuzu. Ulusal Tedavi Rehberi. Türk Hematoloji Derneği. 2011.
53. Çavuş UY, Yildirim S, Sönmez E, Ertan Ç, Özeke Ö. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. *Turkish journal of medical sciences*. 2014;44(1):50-5.
54. Goldhaber, S.Z, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: Clinical Outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353:1386-1389.
55. Köyden B. Pulmoner Embolide Klinik Belirleyiciler. Eskişehir: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2012. Ulusal Tez Merkezi. Tez No:30822
56. Söderberg, Therese Andersson and Stefan. Incidence of acute pulmonary embolism, related comorbidities and survival; analysis of a Swedish national cohort. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17: 155.
57. Yıldız H, Ekin S, Aşker S, Özbay B. Sertoğullarından B. *Van Tıp Dergisi*: 2014; 21: 206-209.
58. Sen E, Arslan F, Eladağ Yurt S. Clinical and radiological findings in patients diagnosed pulmonary thromboembolism by pulmonary computerized tomography angiography. *Tuberk Toraks*. 2009;57(1):5-13.
59. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010 May;8(5):957-70.
60. Marta Kozłowska, Magdalena Pływaczewska, Michał Ciużyński et al. Age-adjusted plasma D-dimer levels in suspected acute pulmonary embolism: a retrospective, single-center study. *Pol Arch Intern Med*. 2017 Jan 10;127(1):36-40.
61. Kocea P, Mischke K, Volk HP et al. Prevalence and severity of pulmonary embolism are dependent on clinical and paraclinical parameters : Analysis of 1,943 consecutive patients with CT pulmonary angiography. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2017 Apr;112(3):22.
62. Hui Gao, Hu Liu, Yanjing Li. Value of D-dimer levels for the diagnosis of pulmonary embolism: An analysis of 32 cases with computed tomography pulmonary angiography. *Exp Ther Med*. 2018 Aug; 16(2): 1554–1560.
63. Bajaj N, Bozarth AL, Guillot J et al. Clinical features in patients with pulmonary embolism at a community hospital: analysis of 4 years of data. *J Thromb Thrombolysis*. 2014 Apr;37(3):287-92.
64. Sunnetcioglu A, Sertogullarından B, Ozbay B et al. Assessments of the associations of thrombus localization with accompanying disorders, risk factors, D-dimer levels, and the red cell distribution width in pulmonary embolism. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015 Jun 1.
65. Duru S, Ergün R, Dilli A, Kaplan T et al. Clinical, laboratory and computed tomography pulmonary angiography results in pulmonary embolism: retrospective evaluation of 205 patients. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2012 Mar;12(2):142-9.
66. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary

- Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 Sep;29(9):907-13.
67. Yamashita Y, Morimoto T, Amano H et al. Validation of simplified PESI score for identification of low-risk patients with pulmonary embolism: From the COMMAND VTE Registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018 Sep 11;2048872618799993.
68. Kara H et al. Pulmonary embolism severity index, age-based markers and evaluation in the emergency department. *Acta Clin Belg.* 2015 Aug;70(4):259-64.
69. Olgun Yıldızeli Ş, Kasapoğlu US, Arıkan H et al. Akut pulmoner embolide erken dönem mortalitenin göstergesi olarak plevral efüzyon. *Tuberk Toraks* 2018;66(3):185-196.
70. Wakako Fukuda, Satoshi Taniguchi, Ikuo Fukuda et al. Management of Pulmonary Thromboembolism Based on Severity and Vulnerability to Thrombolysis. *Ann Vasc Dis.* 2017 Dec 25; 10(4): 371–377.
71. Klok F, van Kralingen KW, van Dijk APJ, et al. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010;95:970-5.
72. Diz Küçükçaya R, Aydın M, Trombofili Genetiği, Türk Hematoloji Derneği, Moleküler Hematoloji, Klinik Hematoloji için Pratik Genetik Yaklaşım Kursu, 11.11.2006.