



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI SERVİSİ

**PULMONER TROMBOEMBOLİ OLGULARIMIZIN  
HEMATOLOJİK PARAMETRELERİNİN, RİSK FAKTÖRLERİ  
VE HİPERKOAGÜLABİLİTE İLE İLİŞKİSİNİN  
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Berat Kaçmaz**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA/2018**





T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI SERVİSİ

**PULMONER TROMBOEMBOLİ OLGULARIMIZIN  
HEMATOLOJİK PARAMETRELERİNİN, RİSK FAKTÖRLERİ  
VE HİPERKOAGÜLABİLİTE İLE İLİŞKİSİNİN  
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Berat Kaçmaz**

**Doç. Dr. Cantürk Taşçı**

**Tez Danışmanı**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA/2018**

## TEŞEKKÜR

Göğüs Hastalıkları ihtisasım boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, sabır ve hoşgörülerini ile beni daima daha iyi bir hekim olmaya teşvik eden, hekimliğimi tüm yönleri ile geliştirmem ve göğüs hastalıkları hekimliğinin prensiplerini öğrenmemde bana destek olup yetişmemde büyük emekleri olan saygıdeğer hocalarıma;

Başta tez danışmanım Doç. Dr. Cantürk Taşçı olmak üzere; Doç. Dr. Ergün Uçar, Doç. Dr. Nesrin Öcal, Dr. Öğr. Üyesi Deniz Doğan, Dr. Öğr. Üyesi Yakup Arslan, Uzm. Dr. Ömer Alan'a; çalıştığım dört yıl içerisinde benden desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin tüm aşamalarında bilgi ve deneyimini benimle paylaşan değerli tez hocam Doç. Dr. Cantürk Taşçı'ya, tezimin hazırlık aşamasında tartışma bölümündeki değerli katkılarından dolayı Doç. Dr. Nesrin Öcal'a ve istatistik analiz anlamında önemli katkılar sunan Dr. Öğr. Üyesi Deniz Doğan'a ayrıca teşekkür etmek isterim.

Beni yetiştiren, her türlü başarımda emeği olan, hayatımın her aşamasında desteklerini hissettiğim kıymetli annem ve babama, manevi desteğiyle her zaman yanımda olan hayat arkadaşım Miray Güven Kaçmaz'a teşekkür ederim.

Dr. Berat Kaçmaz

ANKARA



# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
EPİDEMİYOLOJİ	2
RİSK FAKTÖRLERİ	2
PATOGENEZ	4
KLİNİK ÖZELLİKLER	6
KLİNİK SKORLAMA	8
TANIDA KULLANILAN TESTLER	9
D-DİMER	10
ARTERİYEL KAN GAZLARI	11
ELEKTROKARDİYOGRAM	12
AKCİĞER GRAFİSİ	12
ALT EKSTREMİTE VENÖZ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ	13
EKOKARDİYOGRAM	13
PULMONER VENTİLASYON/PERFÜZYON (V/P) SİNTİGRAFİSİ	14
SPİRAL BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ	16
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)	17
PULMONER ANJİOGRAFİ	17
KARDİYAK BELİRTEÇLER	18
PULMONER TROMBOEMBOLİ VE TAM KAN PARAMETRELERİ	18

TANI YAKLAŞIMI	19
TEDAVİ ÖNCESİ PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME	21
TEDAVİ	24
GEREÇ VE YÖNTEM	31
BULGULAR	34
TARTIŞMA	47
SONUÇ	51
KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	58
ETİK KURUL ONAYI	59



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>%</b>	: Yüzde
<b>aPTT</b>	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
<b>BNP</b>	: Brain natriüretik peptid
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>DK</b>	: Dakika
<b>DVT</b>	: Derin ven trombozu
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyogram
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>ESC</b>	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
<b>INR</b>	: International Normalized Ratio
<b>LMO</b>	: Lenfosit / monosit oranı
<b>MPV</b>	: Ortalama trombosit hacmi
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>NLO</b>	: Nötrofil/lenfosit oranı
<b>P</b>	: İstatistiksel olarak anlamlılık değeri
<b>PAB</b>	: Pulmoner arteriyel basınç
<b>PCT</b>	: Platelet yüzdesi
<b>PDW</b>	: Platelet hücreleri dağılım genişliği
<b>PLT</b>	: Platelet sayısı
<b>PDW</b>	: Trombosit dağılım genişliği
<b>PESI</b>	: Pulmoner emboli ağırlık indeksi
<b>PE</b>	: Pulmoner emboli
<b>PIOPED</b>	: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis çalışması
<b>PT</b>	: Protrombin zamanı
<b>PTE</b>	: Pulmoner tromboemboli
<b>R</b>	: Korelasyon katsayısı
<b>RDW</b>	: Kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği
<b>SKD</b>	: Sinüs kostodiafragmatikus
<b>SPESI</b>	: Basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık indeksi
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences programı



- SS** : Standart sapma  
**VTE** : Venöz tromboemboli  
**YOAK** : Yeni kuşak oral antikoagulan



## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Venöz Tromboembolizm risk faktörleri	3
Tablo 2. Pulmoner embolide en sık görülen semptom ve bulgular	6
Tablo 3. PTE ayırıcı tanılar	7
Tablo 4. ICOPER çalışması; PTE semptom ve bulguların dağılımı	8
Tablo 5. Wells pulmoner emboli klinik skorlaması	9
Tablo 6. Modifiye Genova skorlaması	10
Tablo 7. PTE' li olgularda görülebilen EKG bulguları	12
Tablo 8. Akciğer grafisinde PTE bulguları	13
Tablo 9. Akciğerlerin sintigrafik değerlendirilmesi	15
Tablo 10. PESI ve sPESI skorlaması	22
Tablo 11. Akut pulmoner embolide erken mortalite riskine göre sınıflama	23
Tablo 12. Ülkemizdeki düşük molekül ağırlıklı heparinlerin terapötik dozları	25
Tablo 13. Trombolitik tedavide kullanılan ilaçlar ve dozları	28
Tablo 14. Hemogram ve D-dimer verileri	29
Tablo 15. Cinsiyete göre hemogram ve D-dimer verileri	38-40
Tablo 16. Genetik faktörler ile D-dimer arasındaki ilişki	40
Tablo 17. D-dimer ile genetik dışı PTE risk faktörleri arasındaki ilişki	42
Tablo 18. Cinsiyet ile genetik risk faktörleri arasındaki ilişki	44
Tablo 19. Cinsiyet ile D-dimer arasındaki ilişki	44
Tablo 20. Hemogram parametreleri ve cinsiyet arasındaki ilişki	45
Tablo 21. D-dimer ile hemogram parametreleri arasındaki ilişki	45

## ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1. Şok veya hipotansiyon tablosu ile başvuran pulmoner tromboemboli hastalarında tanısal yaklaşım	20
Şekil 2. Şok tablosunda olmayan ya da hipotansiyonu olmayan pulmoner tromboemboli hastalarında tanısal yaklaşım	21
Grafik 1. Faktör V Leiden mutasyonu cinsiyete göre dağılımı	35
Grafik 2. Faktör 3 mutasyonu cinsiyete göre dağılımı	35
Grafik 3. MTHFR mutasyonu cinsiyete göre dağılımı	36
Grafik 4. D-dimer ve Faktör V Leiden mutasyonu arasındaki ilişki	41
Grafik 5. D-dimer ve Faktör 2 gen mutasyonu arasındaki ilişki	41
Grafik 6. D-dimer ve MTHFR gen mutasyonu arasındaki ilişki	41
Grafik 7. D-dimer ve genetik risk faktörü arasındaki ilişki	42
Grafik 8. D-dimer ve cerrahi risk faktörü arasındaki ilişki	43
Grafik 9. D-dimer ve fraktür risk faktörü arasındaki ilişki	43
Grafik 10. D-dimer ve cinsiyet arasındaki ilişki	44

## ÖZET

Pulmoner tromboemboli mortalite oranı yüksek olan sık karşılaşılan bir kardiyopulmoner hastalıktır. Pulmoner tromboemboliye yatkınlık oluşturan konjenital ve edinsel birçok risk faktörü vardır. Çalışmamızda retrospektif olarak pulmoner tromboemboli risk faktörleri ile hastaların hemogram parametreleri ve hiperkoagülabilitate arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalıştık.

Pulmoner tromboemboli tanısı ile kliniğimize yatırılan 380 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Risk faktörü bilinmeyen 175 hasta, tedavi öncesi hemogram çalışılmamış 23 hasta ve trombüs saptanan radyolojik görüntülerine ulaşamadığımız 14 hasta çalışma dışı bırakıldı. Risk faktörü bilinen, başvuru anında hemogram ve D-dimer çalışılan 168 hasta çalışmaya dahil edildi. 58 hastada genetik mutasyon, 47 hastada malignite, 45 hastada cerrahi, 17 hastada immobilite, 18 hastada fraktür, 8 hastada venöz tromboemboli geçmişi ve 11 hastada diğer risk faktörleri saptandı. D-dimer çalışılan 105 hastaya ulaşıldı.

Risk faktörleri ve başlangıç hemogram parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Fakat D-dimer ile kırmızı küre dağılım genişliği (RDW) ( $r=+0,637$  ve  $p=0,035$ ) ve D-dimer ile nötrofil lenfosit oranı (NLO) arasında ( $r:+0,235$ ,  $p<0,017$ ) anlamlı korelasyon tespit edildi.

Bu çalışma ile pulmoner tromboemboli ön tanısı ile hastaneye başvuran ve tanı aşamasında D-dimer yolağı kullanılan gruplarda, basit ve hızlı bir şekilde sonuçları elde edilebilen RDW ve NLO gibi hemogram parametrelerinin pulmoner tromboemboli tanı algoritmasında tanıya katkı sağlayabileceği kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** D-dimer, RDW, NLO, Pulmoner tromboemboli risk faktörleri

## ABSTRACT

Pulmonary thromboembolism is a common cardiopulmonary disease with a high mortality rate. There are many congenital and acquired risk factors predisposing pulmonary thromboembolism. In our retrospective study, we tried to explain the relationship between pulmonary thromboembolic risk factors and hemogram parameters and hypercoagulability of patients.

The data of 380 patients admitted to our clinic with the diagnosis of pulmonary thromboembolism were retrospectively evaluated. Hundred and seventy-five (175) patients with unknown risk factors, 23 patients without hemogram before treatment and 14 patients with a detected thrombus whose radiological studies we were unable to reach were excluded from the study. Hundred and sixty-eight (168) patients with known risk factors, hemogram and D-dimer at the time of admission were included in the study. Genetic mutation was detected in 58 patients, malignancy in 47 patients, surgery in 45 patients, immobilization in 17 patients, fracture in 18 patients, history of venous thromboembolism in 8 patients and other risk factors were detected in 11 patients. We reached 105 patients with D-dimer results.

No statistically significant relationship was found between risk factors and baseline hemogram parameters. However, there was a significant correlation between D-dimer and Red cell distribution width (RDW) ( $r=+0,637$  ve  $p=0,035$ ) and D-dimer and the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) ( $r:+0,235$ ,  $p<0,017$ ).

We conclude that hemogram parameters such as RDW and NLR, which can provide simple and rapid results in the pathway to diagnosis by D-dimer, may contribute to the diagnosis in patients who applied to the hospital with the preliminary diagnosis of pulmonary thromboembolism.

**Keywords:** D-dimer, RDW, NLR, Pulmonary thromboembolism risk factors

# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

## 1.1. GİRİŞ

Pulmoner tromboemboli (PTE), göğüs hastalıkları disiplninde oldukça sık karşılaşılan bir hastalıktır. Pulmoner arter veya dallarının vücudun başka bir yerinden kaynaklanan trombus ile tıkanması sonucu gelişir. Genellikle akut başlayan, mortalitesi yüksek bir hastalıktır (1). Erken tanı ve hızlı başlanılan doğru tedavi ile iyileşme olasılığı yüksektir. PTE ve derin ven trombozu (DVT), venöz tromboembolizmin (VTE) iki farklı klinik tablosudur. Birçok vakada PTE, DVT'nin bir komplikasyonu olarak gelişir. PTE yüzde (%) 90 oranında alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanır. Tanı aşamasında en önemli yaklaşım hastalıktan şüphelenilmesidir çünkü semptomlar birçok farklı komorbid hastalıklarda da görülebilir (2). Özgün bir laboratuvar bulgusu yoktur. Bu nedenle klinik olasılık skorları oluşturulmuştur. Tanıda altın standart pulmoner anjiyografidir.

## 1.2. AMAÇ

Çalışmamızda beş yıllık süre içerisinde kliniğimize PTE tanısı ile yatırılan hastalar incelenmiştir. Hastalar PTE risk faktörlerine göre gruplandırılmıştır. Tanı anında, antikoagülan tedavi başlanmadan hastanın başvuru tam kan parametreleri ile daha sonradan tespit edilen risk faktörleri arasında korelasyon incelenmiştir.

Pulmoner tromboemboli tedavisinde hastanın hastalığına zemin hazırlayan risk faktörlerine göre tedavi süresi uzayabilmektedir. Fakat her zaman bu risk faktörleri tespit edilemeyebilir veya uzun sürebilmektedir.

Antikoagülan tedavi öncesi hastanın tam kan parametreleri ile risk faktörleri arasında korelasyon bulmaya yönelik çalışmamızı planladık. Bu şekilde daha kolay ve hızlı bir yöntemle uzatılmış tedavi hakkında fikir sahibi olmaya çalıştık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Venöz tromboemboli yıllık ortalama insidansı 23-269/100.000 arasındadır (3). Yaşlı hastalarda bu oran daha yüksektir. 80 yaş üzerinde bu oran 1/100'dür. Görülme sıklığı cinsiyete göre değişiklik göstermemektedir (4).

Pulmoner tromboemboli tedavi edilmediği takdirde mortalite yükselmektedir. Tedavi edilmeyen olgularda mortalite %30 iken, yeterli süre ve doğru tedavi gören hastalarda mortalite yaklaşık %4'tür (5). Mortaliteyi arttıran en önemli faktörler hastanın komorbiditeleri, yaşı ve malignite varlığıdır (6).

Pulmoner tromboemboli saptandıktan sonra ilk üç aylık dönemde mortalite daha yüksektir. Semptom ve bulgular nonspesifik olduğu için birçok vakaya tanı konulamamaktadır. PTE hastane mortalitesinin önemli nedenlerinden biridir. Tüm hastane ölümlerinin %10'unu oluşturmaktadır (7).

Türkiye' de verilerin yetersiz olduğu görülmektedir. İlk PTE vakası 1975 yılında Sağlık Bakanlığı'na bildirilmiştir. 1994 yılında ise 386 PTE vakası bir çalışma ile belirtilmiştir (8).

### 2.2. RİSK FAKTÖRLERİ

İntravasküler pıhtı oluşma mekanizması Virchow triadı ile açıklanır. Damar endotel hasarı, hiperkoagülabilite ve staz olarak 1856 yılında tanımlanmıştır. VTE olgularının dörtte üçünde bu üç durumdan birine yol açan risk faktörü saptanır (9). Genetik veya edinsel risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir (9).



Tablo 1. Venöz Tromboembolizm risk faktörleri

Genetik	Edinsel
Aktive protein C rezistansı (Faktör 5 Leiden)	Alt ekstremitte fraktür
Hiperhomosisteinemi	Malignite
Antitrombin 3 eksikliği	İmmobilizasyon
Protein C, S eksikliği	Oral kontraseptif kullanımı
Faktör 8, 9 artışı	Majör cerrahi veya travma
Plazminojen, faktör 7 eksikliği	VTE öyküsü
Protrombin G20210A mutasyonu	Kemoterapi
	Uzun süreli yolculuk
	Konnektif doku hastalıkları
	Oral kontraseptif kullanımı
	Miyokard infarktüsü

Herhangi bir risk faktörü saptanmayan olgular “idiopatik” olarak adlandırılır. Majör cerrahi, travma, fraktür, oral kontraseptif kullanımı gibi geçici risk faktörleri sonrası PTE geliştiğinde bu risk faktörleri provoke risk faktörü olarak adlandırılmaktadır.

Majör cerrahi girişim VTE’ye neden olan başlıca risk faktörüdür. En sık operasyondan sonra 1 aylık süre içerisinde görülür. Venözstaz ve inflamasyona bağlı koagülasyonkaskadının aktive olmasıyla oluşur. Son 45-90 gün içerisinde yapılan operasyonlar VTE riskini yaklaşık yirmi kat artmaktadır. En sık kalça kırığı cerrahileri sonrası gelişir. Ayrıca kalça replasmanı ve diz replasmanı operasyonlarından sonra yaklaşık %25 oranında VTE görülmektedir (10).

Malignite hastalarında %4-28 oranında VTE saptanır. Özellikle batın ve toraks orijinli olanlarda daha yüksek risklidir. Pankreas kanseri maligniteler içerisinde en yüksek riske sahiptir. Kemoterapi alan hastalarda da VTE görülme riski artmıştır (11).

İmmobilizasyon üç gün sürmesi halinde VTE için risk faktörü oluşturmaktadır. Venöz staza bağlı görülmektedir. Özellikle cerrahi servislerde hospitalize edilen hastalarda immobilizasyona bağlı provoke VTE sıklıkla görülmektedir (12).

Daha az sıklıkla görülen risk faktörleri şu şekilde belirtilebilir: İnme, diyabetes mellitus, hipertiroidi, romatoidartrit, ülseratif kolit, santral venöz kateter uygulanması, obezite, gebelik, nefrotik sendrom, miyokard infarktüsü, spinal kord yaralanması, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı, konjestif kalp yetmezliği, antifosfolipit sendromu, otoimmün hastalıklar, genetik faktörler.

## **2.3. PATOGENEZ**

### **2.3.1. Hemostaz**

Hemostaz; vasküler yaralanma sonrasında aşırı kan kaybını önleyen normal fizyolojik yanıttır. Bu yanıt ile hemoraji durur ve kan kaybı önlenir. Hemostatik sistemin yeterli çalışmaması durumunda kanama riski ortaya çıkar. Hemoraji kontrolünde vazokonstrüksiyon, trombosit tıkaçının oluşması ve kanın pıhtılaşması rol oynar. Vasküler sistemde bir yaralanma meydana geldiğinde kan akımını azaltmak amacıyla önce vazokonstrüksiyon olur, daha sonra dolaşımdaki trombositler damar duvarındaki zedelenmiş bölgeye adezyon gösterirler. Trombositler aktive ve agrege olurlar ve koagülasyon faktörlerinin içerdiği bir seri enzimatik reaksiyon ile oluşan fibrin ile hemostatik pıhtı oluşur. Hemostaz, dolaşım sisteminin devamlılığını sağlar. Hemostaz bozuklukları artmış hemoraji ve tromboza neden olabilir (13).

### 2.3.2. Venöz Trombüs Oluşumu

Venöz trombüs oluşumundaki patofizyolojik mekanizma Virchow triadı ile açıklanmaktadır.

1. Endotel hasarı (Damar duvarı değişiklikleri)
2. Staz (Anormal kan akımı)
3. Hiperkoagülabilité (Pıhtılaşmanın artması)

Vasküler yapıda müsküler arter ya da endotel tabakasında oluşan hasarlar sonucu trombositlerin bu hasarlı bölgede kümelenerek trombüs oluştuğu gösterilmiştir. Bir süre sonra trombositlerin bu küme etkileri kaybolur. İyileşen endotel yüzeyi trombositlerin kümelenmesini önler. Bunun sağlanamadığı hastalıklardan genetik anomaliler (Protein C ve S eksikliği), otoimmün hastalıklar ve maligniteler de trombüs gelişimine yatkınlık oluşur.

Staz; trombüs gelişiminde en önemli nedendir. Normal kan akımı laminar şekilde olmaktadır yani hücrenel elemanlar (lökosit, eritrosit, trombosit) kan akımının ortasında seyreder. Staz olması durumunda bu hücrenel yapılar damar duvarına yaklaşır ve temas eder. Trombositlerin damar duvarına teması sonrası trombüs gelişimine yatkınlık oluşturur. İmmobilizasyon, cerrahi sonrası uzun süre yatarak takip edilme, obezite ve gebelik gibi durumlarda staza bağlı trombüs gelişiminde yatkınlık oluşur.

Virchow triadının üçüncü komponenti tromboz oluşumuna yatkınlık oluşmasını ifade eden hiperkoaglabilitedir. İki şekilde ortaya çıkar. Antikoagülan sistemlerin inhibisyonu ile ya da koaglayon sisteminin aşırı aktivasyonu ile oluşur. Konjenital veya edinsel olarak görülebilir.

## 2.4. KLİNİK ÖZELLİKLER

PTE asemptomatik olabileceği gibi, ani başlayan nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hipoksi ile seyreden klasik tablosu ile de karşımıza gelebilir. Başka bir nedene bağlı yapılan radyolojik tetkikler sonucu da insidental olarak saptanabilir. Klinik özellikler olarak geniş spektruma gösteren bu hastalık için ek tanısız tetkiklere ihtiyaç vardır. Tek başına klinik özelliklere göre değerlendirmenin duyarlılığı %85, özgüllüğü %51 olarak tespit edilmiştir (14).

PTE’de en sık saptanan semptom ve bulgular Tablo 2’de gösterilmiştir (14).

Tablo 2. Pulmoner embolide en sık görülen semptom ve bulgular

SEMPTOMLAR	BULGULAR
Nefes darlığı	Takipne (Solunum hızı>16/dk)
Plöritik-substernal göğüs ağrısı	Taşikardi (Nabız>100/dk)
Hemoptizi	Belirgin ikinci kalp sesi
Tek taraflı bacak ağrısı	Kardiak üfürüm
DVT bulguları	S3 veya S4 galo ritmi
Ateş	Tromboflebit bulguları, siyanoz
Senkop	Raller
Öksürük	Ateş

Ani başlayan ve başka bir hastalık ile açıklanamayan nefes darlığı, takipne, göğüs ağrısı veya risk faktörü varlığında PTE’den kuşulanılmalıdır. Tablo 3’te belirtilen ayırıcı tanılar mutlaka gözden geçirilmelidir (14). Benzer semptomlarla seyredebilecek diğer hastalıklar dışlanmalıdır. PTE için spesifik bir rutin laboratuvar test yoktur. Diğer tanıları dışlamak için ek testlere ihtiyaç vardır.

Tablo 3. PTE ayırıcı tanılar

Akut koroner sendrom	Miyokardiskemisi	Miyokardinfarktüsü
Kardiyojenik şok	Pnömotoraks	Pnömoni
Yağ embolisi	Ailevi Akdeniz ateşi	Anksiyete, panik atak

Pulmoner tromboemboli belirtileri arasında nefes darlığı, göğüs ağrısı, senkop ve hemoptizi gibi şikayetler sıklıkla vardır. PIOPED-2 çalışmasında en sık görülen belirti %78 oranında dispne olarak tespit edilmiştir (15).

Nefes darlığı aniden başlayabileceği gibi günler içerisinde de gelişebilir. Pulmoner arterlerde perfüzyon bozukluğu olması nedeniyle distal dallar kanlanamaz ve plörotik göğüs ağrısı olur. Daha geniş perfüzyon bozukluklarında ise miyokard kasının perfüzyonunun bozulmasına bağlı göğüs ağrısı retrosternal anjina şeklinde olabilir. Kalp ve akciğer fizik muayenesi genellikle normaldir. Semptomların şiddeti trombüs yükü ile doğru orantılıdır. Özgeçmişinde kardiyopulmoner hastalığı olan hastalarda minimal trombüsler de anlamlı klinik bulgu verebilir.

Klinik bulgular trombüsün büyüklüğüne, lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolüsyon hızına, ilk kez mi yoksa tekrarlayıcı mı olduğuna ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyon rezervine bağlı olarak değişir. 2454 hastayı kapsayan ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) çalışmasında en sık rastlanan semptom ve bulguları oranları ile birlikte Tablo 4'te belirtilmiştir.

Tablo 4. ICOPER çalışması; PTE semptom ve bulguların dağılımı

Semptom ve bulgular	Yüzde olarak oranı (%)
Dispne	82
Solunum sayısı > 20	60
Göğüs ağrısı	49
Nabız > 100	40
Öksürük	20
Senkop	14
Hemoptizi	7

Akut PTE' nin masif, submasif ve nonmasif olmak üzere üç farklı formu vardır:

Masif akut PTE'de en önemli komponent hemodinamik instabilitedir yani hipotansiyondur. Bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografide ana pulmoner arterde emboli ile birlikte, hipoksi, hipotansiyon, şok tablosu görülür. D-dimer ve kardiyak enzim yüksekliği, sağ kalp boşluklarında genişleme, ekokardiyografide (EKO) sağ kalp boşlukları genişlemesi ve pulmoner arter basıncı (PAB) yüksekliği tespit edilir. Submasif emboli; EKO'da sağ ventrikül yetmezlik bulguları olan normotansif hastalar için kullanılan bir tanımdır. Nonmasif emboli; normal kalp fonksiyonları ve hemodinamik stabilitesi olan hastalar için kullanılmaktadır.

Bu klinik sınıflamalar mortalite açısından farklılık gösterir. Örneğin masif PTE mortalite açısından yüksek riskliken, nonmasif PTE düşük risklidir. 2014 ESC ile tedavi açısından da masif PTE için trombolitik tedavi önerilmiştir (16) .

## 2.5. KLİNİK SKORLAMA

Pulmoner tromboemboli tanı aşamasında kullanılmak üzere çeşitli klinik skorlamalar geliştirilmiştir. PTE için bulgu ve semptomların hiçbiri duyarlı ve özgül olmadığı için bu skorlamalar geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanı Tablo 5'te gösterilen Wells skorlamasıdır (16). Wells skorlamasında hiçbir laboratuvar test kullanılmadan sadece klinik özelliklere göre skorlama yapılmaktadır. Tanısal testlere başlanılmadan önce klinik skorlama yapılmalıdır (17). Diğer bir skorlama sistemi modifiye Genova skorlama sistemidir. Bu iki sistemin birbirine üstünlükleri yoktur.

Tablo 5. Wells pulmoner emboli klinik skorlaması

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulguları varlığı	3
Düşük alternatif tanı olasılığı	3
Taşikardi (>100/dk)	1,5
Son 1 ayda cerrahi veya immobilizasyon öyküsü	1,5
Daha önce PE veya DVT öyküsü	1,5
Hemoptizi	1
Malignite varlığı	1

Düşük klinik olasılık: 0-2 puan, Orta klinik olasılık: 2-6 puan, Yüksek klinik olasılık: >6 puan

Wells skorlamasında düşük riskli grupta olan kişilerde PTE gelişme olasılığı %10 iken, yüksek riskli grupta %80'e kadar yükselebilmektedir. Bir diğer çalışmada; PTE tanısı konfirme edilmiş vakaların %10'unda düşük risk, %30'unda orta risk ve %65'inde yüksek risk saptanmıştır (18).

Modifiye Genova skorlaması negatif D-dimer ile birlikte kullanıldığında PTE ekartasyonu açısından anlamlı katkı sağlamaktadır. Modifiye Genova skorlaması Tablo 6 ' da gösterilmiştir (16).

Tablo 6. Modifiye Genova skorlaması

Bulgu	Puan
>65 yaş	1
Daha önce DVT veya PE öyküsü	3
Bir hafta içerisinde cerrahi işlem veya ekstremiterfraktürü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremiter ağrısı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı 75-94/dk	3
Kalp hızı >95/dk	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı ödem-şişlik	4

Düşük klinik olasılık: 0-3 puan, Orta klinik olasılık: 4-10 puan, Yüksek klinik olasılık: >10 puan

## 2.6. TANIDA KULLANILAN TESTLER

### 2.6.1. D-dimer

Pulmoner tromboemboli tanı aşamasında klinik skorlamalar sonucunda düşük veya orta riskli olarak sonuçlanması durumunda istenilecek ilk tetkik D-dimer'dir.



D-dimer akut faz reaktanı olduğu gibi aynı zamanda da bir fibrin yıkım ürünüdür. Enfeksiyon hastalıklarında, cerrahi ve travma sonrasında ve gebelikte fizyolojik olarak artar (19).

D-dimer, tromboz geliştiğinde fibrinolitik sistemin aktivasyonu ile trombüs lizisine bağlı salınan fibrin yıkım ürünüdür (20).

D-dimer testinin sensitivitesi yüksek fakat spesifitesi düşüktür (21). Hem kalitatif hem de kantitatif yöntemlerle serumda ölçülür. Kantitatif ölçümlerde sensitivite kalitatif yöntemlere göre daha yüksektir (22). Kantitatif ölçümler içerisinde turbidimetrik (IL-test, Liatest, MDA Plus) yöntemler ve ELİSA testi bulunurken, kalitatif ölçümlerde SimpliRED ve Lateks aglütinasyon testi yer almaktadır. Bu testler arasında turbidimetrik test ve ELISA en duyarlı olanlardır (23). D-dimer için üst limit değer 500 mikrogram/litre ( $\mu\text{g/L}$ )'dir.

Kantitatif yöntemlerle tespit edilen D-dimer negatifliği, klinik olasılığı düşük ve orta olan hastalarda, ayaktan başvuran, başka bir hastalığı olmayan, PTE'nin dışlanmasında kullanılabilir (24).

Yüksek PTE riski olan hastalarda çalışılan D-dimer spesifitesi yüzde %80'in altında olduğundan, yüksek riskli hastalarda bakılması anlamlı değildir. Negatif çıkması halinde PTE'yi dışlatmaz.

### **2.6.2. Arteriyel kan gazları (AKG)**

Pulmoner tromboemboli hastalarında genellikle hipoksemi, hipokapni ve respiratuaralkaloz görülür. Hastaların yaklaşık %15-25 civarında AKG normal olabilir (25). Başlangıçta AKG değerlerinin normal olması PTE'yi dışlatmaz (26). Hipoksemi vasküler perfüzyon bozukluğu nedeniyle, hipokapni de takipne nedeniyle gelişmektedir. Alveolo - arteriyel oksijen gradiyenti artabilir. AKG, PTE tedavisine yanıtı izlemede yararlıdır.

### 2.6.3. Elektrokardiogram (EKG)

Masif ve submasif PTE'li olgular dışında EKG genellikle normaldir. EKG bulguları spesifik değildir. PTE'de görülen EKG bulguları Tablo 7'de belirtilmiştir (27).

Tablo 7. PTE' li olgularda görülebilen EKG bulguları

Sinüs taşikardisi
S1Q3T3 (Kor pulmonale pateni)
V1'de QR
Sağ aks sapması
DIII ve aVF'de Q dalgası
Sağ ventrikül yüklenme bulguları (Sağ dal bloğu, V5'te S dalgası, V4-6'da ST çökmesi, V1, aVR ve DIII'de ST yükselmesi, V1-V3 ya da V4'e kadar T dalgasında negatifleşme)

### 2.6.4. Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi bulguları PTE tanısı için spesifik değildir. Bu bulgular Tablo 8'de belirtilmiştir (28). PTE hastalarında akciğer grafisi normal olabilir (%25-%40). Akciğer grafisi normal saptandığında PTE dışlanmaz (28).

Tablo 8. Akciğer grafisinde PTE bulguları

Hampton hörgücü (Sinüs kostodiafragmatikus (SKD) bölgelerinde plevra tabanlı opasite)
Plörezi
Pulmoner arter genişlemesi
Belirgin sağ ventrikül
Atelektazi (Genellikle çizgisel:subsegmental)
Westermarck işareti (Vaskülarizasyon azalışı ve saydamlık artışı)
Diafragma yükselmesi
Ani damar kesilmesi

### 2.6.5. Alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografi

Pulmoner tromboemboli çoğunlukla alt ekstremitte derin venlerinde oluşan trombüsten orijin alır (%30-50) (29). PTE'den şüphelenilen vakalarda; alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografinin pozitif saptanması ileri tetkik gerektirmeden antikoagülan tedavi başlanabilir (30). DVT semptomları olan hastada (tek taraflı bacakta şişlik, çap farkı, ağrı, vb) %90 duyarlılık ve %95 özgüllüğe sahiptir (31). PTE saptanan hastalarda, DVT %60 oranında proksimalde, %20 oranında distal venlerde yer alır. Bu vakaların yaklaşık yarısında semptom bulunmaz (32).

### 2.6.6. Ekokardiyografi (EKO)

Pulmoner tromboemboli olgularında sağ kalp boşluklarında trombüs veya dilatasyon, sağ ventrikül disfonksiyonu, septal duvarda paradoksal hareket, patent foramen ovale varlığı, triküspit kapakta regürjitasyon, pulmoner arterde genişleme gibi EKO bulguları yaklaşık %40 oranında görülebilir (33,34). Ayrıca EKO bulguları ile masif PTE ile ayırıcı tanıda geçen miyokard infarktüsü, perikard tamponadı veya

aort disseksiyonu gibi tanılar ekarte edilebilir. Erken mortalite riski yüksek olan submasif PTE olgularında EKO ile sağ kalp boşluklarının dilatasyonunun gösterilmesi önemlidir. Çünkü bu hastalara trombolitik tedavi düşünülebilir (35). Ayrıca diyastol sonu sağ ventrikül / sol ventrikül oranı  $\geq 0,9$  olması mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir (36). Acil servise şok tablosu ile başvuran, masif PTE' den şüphelenilen ve tomografi çekilemeyen hastalarda EKO ilk tercih olarak yapılmalıdır.

### **2.6.7. Pulmoner ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisi**

Vntilasyon/perfüzyon sintigrafisi, normal akciğer grafisine sahip, genç, düşük klinik olasılıklı, kontrast madde alerjisi olan, gebe veya ciddi renal yetmezliği olan hastalarda tercih edilebilen bir yöntemdir (37). Teknesyum (Tc)-99m işaretli albüminlerin pulmoner kapillerde distale ve en küçük bölümlere kadar ulaşması ve akciğerin sintigrafik olarak değerlendirilmesi prensibine dayanır. Trombüsün lokalizasyonu yapılamaz (38). Eski zamanlarda kullanımını daha yaygın iken günümüzde multidetektör (>4) BT anjiyografi sonrası daha az sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır.

Perfüzyon sintigrafisi tek başına ve başka pulmoner hastalık varlığında perfüzyon defektini saptamada duyarlıdır fakat PTE için özgül değildir. Bu nedenle ventilasyon sintigrafisi ile beraber değerlendirilmesi gerekmektedir (39).

PIOPED kriterlerine göre sintigrafik değerlendirme Tablo 9’da belirtilmiştir.

Tablo 9. Akciğerlerin sintigrafik değerlendirilmesi

<p><b>Yüksek olasılık</b></p> <p>Eşlik eden ventilasyon kaybı veya akciğer grafi bulgusu olmadan; &gt;2 büyük segmental perfüzyon kaybı veya,</p> <p>Bir büyük segmental (segmentin %75’i) ve &gt;2 orta büyüklükte segmental (segmentin %25-75’i) perfüzyon kaybı veya,</p> <p>Dörtten fazla orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı</p>
<p><b>Orta olasılık</b></p> <p>Eşlik eden ventilasyon kaybı veya akciğer grafi bulgusu olmadan; 1 orta ve &lt;2 segmental perfüzyon kaybı veya,</p> <p>Alt akciğer zonunda akciğer grafisinde opasite ile birlikte V/Q kaybı veya küçük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/Q kaybı veya,</p> <p>Normal, yüksek, düşük olasılıklı olarak sınıflanamayan bulgular</p>
<p><b>Düşük olasılık</b></p> <p>Normal akciğer grafisi ile birlikte çok sayıda uyumlu V/Q kaybı olması veya üst ve orta akciğer zonunda akciğer grafisinde opasite olması ile birlikte V/Q kaybı olması veya,</p> <p>Büyük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/Q kaybı olması veya herhangi bir perfüzyon kaybının daha büyük akciğer grafi bulgusu ile birlikte olması veya,</p> <p>Perfüzyon kaybı olan alanların normal doku ile çevrilmiş olması veya normal akciğer grafisi ile birlikte çok sayıda küçük (segmentin %25’inden küçük ) perfüzyon defektinin olması veya,</p> <p>Nonsegmental perfüzyon kayıpları</p>
<p><b>Normal</b></p> <p>Perfüzyon kaybı saptanmaması</p>

Kardiyak ya da pulmoner komorbiditesi bulunmayan ve riegrafisi normal PTE'den kuşkulanan olan hastalarda normal sonuçlanan perfüzyon sintigrafisi tanıyı dışlamada yeterlidir (40).

Sintigrafi PTE'den kuşkulanan hastalarda ilk 24 saat içerisinde çektirilmelidir. Endojen fibrinolitik aktivite nedeniyle trombüs hızlı bir şekilde lizise uğrayıp reperfüzyon gelişebilir.

Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinin yeni bir modalitesi olan tek-foton emisyon BT yöntemi; V/Q sintigrafisinden farklı olarak planar düzlem yerine, üç boyutlu görüntü sağlar. Cihaz hastanın etrafında 360° dönerek görüntüler elde edilir. Pulmoner tromboembolizm tanısı için sensitivitesi %80-100, spesifitesi %64-100 arasında bulunmuştur (41).

### **2.6.8. Spiral bilgisayarlı tomografi**

Parenteral yoldan verilen kontrast madde eşliğinde multidetektör BT ile çekilerek görüntüler elde edilir. Trombüs segmental düzeye kadar izlenebilir. Detektör sayısı arttıkça ( $\geq 4$ ) subsegment ve distaldeki trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar (42). Tek kesitli BT'de subsegmental trombüs saptanma sıklığı %4,7 iken, çok kesitlide bu oran %9,4 olarak bulunmuştur (43).

Spiral BT venöz tromboembolizm tanısında en sık kullanılan yöntemdir (44). Kontrast nefropatisi ve radyasyon gibi komplikasyonları vardır. Renal yetmezliği olan ve kreatinin klirensi 50 mL/dakika'nın altındaki hastalarda spiral BT tercih edilmemelidir (45). Kontrast nefropati riski olan hastalarda kreatinin değeri 1,1 mg/dL'nin üzerinde ise; çekimden bir saat önce 3 ml/kg/saat, çekim sonrası altı saat süresince 1 ml/kg/saat serum fizyolojik verilmesi bu riski azaltır (45).

Spiral akciğer tomografisi ile akciğer sintigrafisini kıyaslayan çalışmalarda, spiral tomografinin daha iyi sensitivite değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (46,47). Spiral tomografide vasküler yapıların yanında, plevra, mediastinal yapılar, akciğer parankimi ve göğüs duvarı patolojileri de değerlendirilebildiği için ayırıcı tanıda önemlidir (48).

### **2.6.8. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)**

Tomografi ve sintigrafik tetkiklere göre invaziv olmaması ve kontrast maddeye ihtiyaç duyulmaması gibi avantajları olsa da, çekim esnasında kalp ve solunum hareketlerinden etkilenmesi PTE tanısını koymada zorluk oluşturmaktadır. Subsegment düzeyinde trombüsleri yakalamada etkisi düşüktür (49). Aynı seansta pulmoner ve alt ekstremitte derin venleri görüntülenebilir. Pelvis içi ve vena kava inferiordaki trombüsleri saptamada yararlı olabilir. Teknik yetersizlikler PIOPED 3 çalışmasında %25 oranında tespit edilmiştir (50). Spiral tomografiye üstünlüğü kanıtlanmadığı için genellikle tercih edilmemektedir (51).

### **2.6.9. Pulmoner anjiyografi**

Femoral venden kateter ile perkütan girilerek pulmoner artere ulaşılması sonucu pulmoner arter dallarına kontrast madde vererek uygulanır. Pulmoner arter dallarında dolma defekti ve ani damar kesilmesi bulguları saptanır. PTE tanısında altın standarttır (52). Subsegmental trombüsleri saptamada diagnostik olmayabilir (53). Kontrast madde reaksiyonu, solunum yetmezliği, aritmi ve kateter yerine bağlı komplikasyonları vardır. Majör komplikasyon oranı %1.3, mortalite oranı % 0,5'tir (15). PTE klinik yüksek riskli olan ve diğer yöntemlerle tanı konulamayan vakalarda endikedir. Diğer bir endikasyonu cerrahi embolektomi öncesi trombüs yaygınlığının saptanmasıdır.

## **2.6.10. Kardiyak belirteçler**

### **2.6.10.1. Kardiyak troponinler**

Serum troponin T ve I düzeyleri, sağ ventrikülde myokardiyal gerilmeye bağlı olarak nonmasif olmayan PTE'li hastaların yaklaşık %50'sinde yüksek bulunabilir (54). Yüksek serum troponin değerleri PTE'li hastalarda mortalite artışı ile ilişkilidir (55).

### **2.6.10.2. Beyin natriüretik peptid**

Ventrikül dolma basıncı yükseldiğinde ventrikül kas hücrelerinden beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid salınır. PTE'li hastalarda sağ ventrikül kas liflerinde gerilim ve miyokarda hipoksemi artacağı için serum BNP değerlerinin artması beklenir (56,57). Fakat tüm PTE hastalarında BNP yükselmez bu nedenle sensitif değildir (58). Ayrıca sepsis, konjestif kalp yetmezliği, akut böbrek yetmezliği gibi hastalıklarda da artabileceği için spesifik değildir (59,60). Bir meta-analizde 100 pg/mL'den yüksek BNP ve 600 pg/mL'den yüksek pro-beyin natriüretik peptid düzeylerinin hastanedeki tüm nedenlerle olan mortaliteyi 6-16 kat artırdığı tespit edilmiştir (61).

Serum troponin ve BNP değerleri nonmasif PTE olgularının masif PTE olgularından ayırımında prognostik değerlendirme amacıyla kullanılabilir.

## **2.6.11. Pulmoner tromboemboli ve tam kan parametreleri**

PTE tanısı alan hastalarda başvuru anındaki tam kanlarında bulunan bazı parametreler ve bunların birbirine oranları, PTE tanısında, rekürrensinde veya mortalitesi hakkında yarar sağladığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

440 PTE vakasından oluşan bir çalışmada; ileri tarihte rekürrens saptananlarda, başlangıç ortalama platelet hacmi (MPV) ve trombosit dağılım



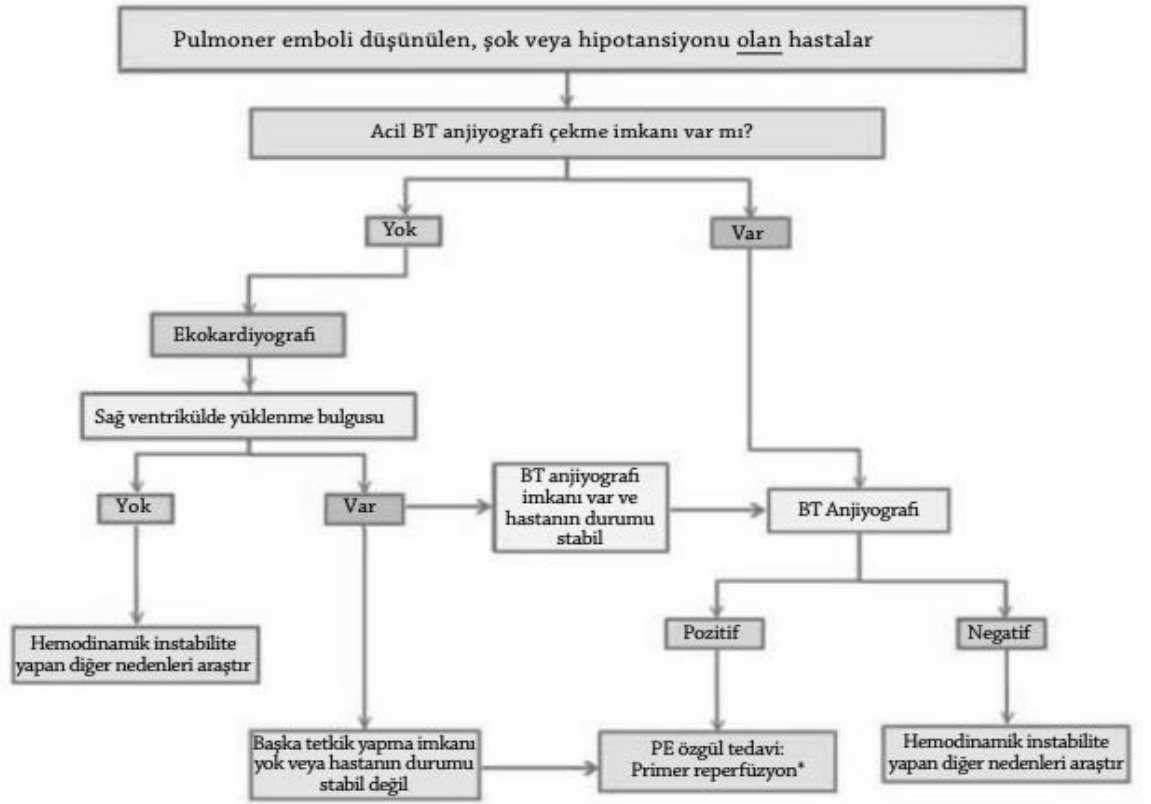
genişliği (PDW) rekürrens görülmeyen hastalara göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır (62). Ayrıca MPV değerinin mortaliteyi öngörmede kullanılabileceğinden bahsedilmiştir.

70 PTE saptanan hastanın 75 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılan bir çalışmada MPV ve PDW değerlerinin PTE saptanan grupta daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir (63). MPV değerlerinin D-dimer ile kombine edilmesi halinde daha yüksek diagnostik sonuç elde edileceği belirtilmiştir.

## **2.7. TANI YAKLAşIMI**

Tanısal stratejiler başvuru anındaki klinik tabloya (masif-submasif, nonmasif), yaşa, akciğer rezervine ve başvuru merkezinde tıbbi olanaklarına bağlı değişkenlik gösterebilir. Acile başvuran normotansif, komorbiditesi bulunmayan PTE şüpheli genç bir hastada normal akciğer grafisi saptanmışsa, klinik olasılık skorlaması ile birlikte D-dimer ve gerekirse ilk seğenek görüntüleme yöntemi perfüzyon sintigrafisi uygulanabilir. Diğer yandan komorbiditesi bulunan yaşlı solunum yetmezliği veya kronik hava yolu hastalığı nedeniyle serviste yatan bir hastada diğer tanıları da ekarte etmede faydalı olabilecek spiral BT anjiyografi istenebilir. Tanı yaklaşımları ESC 2014 Pulmoner Emboli rehberi kaynak alınarak şekil 1 ve şekil 2’de gösterilmiştir (16).

Şekil 1. Şok veya hipotansiyon tablosu ile başvuran PE hastalarında tanısal yaklaşım



Şekil 2. Şok tablosunda olmayan ya da hipotansiyonu olmayan PE hastalarında tanısal yaklaşım



## 2.8. TEDAVİ ÖNCESİ PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME

Akut pulmoner tromboemboli hastalarında otuz günlük mortaliteyi belirlemek ve tedavi planına yön vermek için sınıflandırma sistemleri oluşturulmuştur (16). Bu sınıflamada şok veya hipotansiyon tablosu ile başvuran hastalar mortalite riski yüksek grupta sınıflandırılmıştır. Mortalite riski düşük ve orta olan grupların ayırımında Tablo 10'da belirtilen pulmoner emboli ağırlık indeksi (PESI) ve basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık indeksi (sPESI) kullanılmaktadır (16). sPESI skorlamasında kullanılan parametrelerden bir tanesinin pozitif olması mortalite riski yüksek olarak değerlendirilmektedir.

Tablo 10. PESI ve sPESI skorlaması

PARAMETRE	PESI PUANI	sPESI puanı
Yaş	Her yaş yılı için 1 puan	>80 yaş ise 1 puan
Malignite varlığı	30	1
Erkek cinsiyet	10	-
Kronik pulmoner hastalık	10	1
Kronik kardiyak hastalık	10	1
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg	30	1
Nabız $\geq$ 110/dk	20	1
Solunum hızı $\geq$ 30 / dk	20	-
Vücut ısısı < 36°C	20	-
Arteriyel O <sub>2</sub> satürasyonu <%90	20	1
Mental durumda değişiklik	30	1

PESI Sınıf 1:  $\leq$ 65 puan, PESI Sınıf 2: 66-85 puan, PESI Sınıf 3: 86-105 puan, PESI Sınıf 4: 106-125 puan, PESI Sınıf 5: >125 puan olarak değerlendirilir. sPESI 0 puan düşük risk,  $\geq$ 1 puan yüksek mortalite riski olarak değerlendirilir.

Pulmoner emboli ağırlık indeksi skorlamasında sınıf 1 ve 2, 30 günlük mortalite açısından düşük riskli, ayaktan tedavi edilebilecek olan hasta grubunu belirlemede %97 oranında negatif prediktif değere sahiptir (64).

Pulmoner emboli ağırlık indeksi skorlaması ile yapılan çalışmada, düşük riskli grupta (Sınıf 1 ve 2) erken mortalite %0,7 ve %1,2 iken; yüksek riskli grupta (sınıf 3-4-5) ise sırasıyla %4,8, %13,6 ve %25 olarak tespit edilmiştir (65). Bu skorlamalara göre oluşturulan düşük, orta ve yüksek risk grupları Tablo 11'de gösterilmiştir (16).

Tablo 11. Akut pulmoner tromboembolide erken mortalite riskine göre sınıflama

Erken mortalite Riski	Risk parametreleri ve skorlar			
	Şok ya da hipotansiyon	PESI 3, 4, 5 sPESI $\geq$ 1	Sağ ventrikül disfonksiyon belirtileri	Kardiyak marker pozitifliği
Yüksek	+	Gerekli değil	+	Gerekli değil
Orta - yüksek	-	+	Her ikisi de pozitif	
Orta - düşük	-	+	Birisi + ya da ikisi de negatif	
Düşük	-	-	Değerlendirme gerekmez; yapılmış ise her ikisi de negatif	

Bu tabloya göre hipotansiyon ya da şok tablosu ile başvuran hastalar erken mortalite riski açısından yüksek risklidir. Bu gruptaki hastalara trombolitik tedavi ya da pulmoner endarterektomi uygulanması önerilir. Orta ve düşük erken mortalite riski olan grupları birbirinden ayırmak için PESI skorlaması kullanılır. Bu skorlamaya göre sPESI' den en az bir puan almak ya da PESI 3,4 ya da 5 puan almak erken mortalite orta risk sınıfına dahil edilmektedir.

Sağ ventrikül disfonksiyon bulguları ve kardiyak enzim pozitifliği olması orta-yüksek risk sınıfında değerlendirilir. Bunlardan sadece birinin pozitif olması ya da ikisinin de negatif olması orta-düşük risk sınıfına girmektedir (16).

Bu sınıflamalar hastanın tedavi seçiminde rol oynamaktadır. Orta-yüksek risk sınıfına giren hastalarda takiplerde hipotansiyon gelişmesi durumunda trombolitik tedavi verilmesi önerilmektedir (16).

## 2.9. TEDAVİ

Pulmoner tromboemboli tedavisi belirtilen risk sınıflamasına göre verilir. Yüksek mortalite riski olan hastalara reperfüzyon tedavisi uygulanır. Bu tedaviler trombolitik tedavi, kateter aracılı embolektomi ya da cerrahi embolektomidir.

Klinik yüksek kuşku olması durumunda, kanama riski yüksek tespit edilmediyse hızlı bir şekilde antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Tanı ekarte edilene kadar standart heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin veya yeni kuşak oral antikoagülan (YOAK) ilaçlar akut dönemde kullanılabilir. YOAK grubu ilaçlardan akut dönemde rivaroksaban, apiksaban veya edoksaban kullanılabilir (66).

PTE tedavisindeki asıl amaç tekrarlayan trombüsleri ve uzun dönemde kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişimini engellemektir (51,67). Tedavi süresi 3-6 aydır.

PTE tedavisi medikal tedavi (antikoagülan tedavi, trombolitik tedavi) ve cerrahi tedavi olarak iki ana başlık altında toplanabilir. Antikoagülan tedavi standart heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, oral antikoagülanlar ve direk trombin inhibitörleri ile yapılır.

### 2.9.1. Standart Heparin (Anfraksiyone heparin)

Trombin, Faktör IIa, ve Faktör Xa gibi koagülasyonda rol oynayan faktörleri, Antitrombin-III'ün aktif bölümüne bağlanarak inaktif hale getirir. Parenteral yolla uygulanır. Vücut ağırlığına göre 80 U/kg yükleme dozu verilip, 18 U/kg/sa idame dozuna geçilir. Tedavi öncesi aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) alınır ve

tedavi sonrası 4-6 saatlerde kontrolü alınır. Başlangıç değerine göre 1,5-2,3 katı hedeflenir. En sık komplikasyonları trombositopeni, osteoporoz, hipersensitivite reaksiyonları ve kanamadır (68). İleri derecede karaciğer hastalığı, göz ve santral sinir sistemi operasyonu, aktif kanama ve hasta uyumsuzluğu gibi durumlarda heparin tedavisi kontrendikedir (69).

### 2.9.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

Düşük molekül ağırlıklı heparin, anfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile elde edilir. Standart heparine göre Faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilir, biyoyararlanımı daha iyidir ve yarılanma süresi 4 kat daha uzundur. DMAH uygun dozda başlanıp etkinliği laboratuvar takibi gerektirmez. Kullanımları sırasında monitörizasyon yapılmaz. Platelet faktör 4'e daha az bağlandıkları için heparine bağlı trombositopeni daha az görülür. Osteoporoz riski daha düşüktür (70). Standart heparin ve DMAH nüks yönünden benzer etkinliğe sahiptir (71). DMAH profilaksi dozu sabittir, kilodan bağımsızdır. Tedavi dozları genellikle hastanın ağırlığına göre on iki saatte bir olarak ya da bir seferlik dozun bir buçuk katı miktarında günde tek doz subkutan olarak uygulanır. DMAH içerisinde ülkemizde mevcut olan formları dozları ile birlikte Tablo 12' de belirtilmiştir.

Tablo 12. Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinlerin terapötik dozları

Düşük molekül ağırlıklı heparin	Doz	Hedef Anti-Xa U/mL
Enoksaparin	1 mg/kg/12 saat veya 1,5 mg/kg/24 saat (180 mg/gün'ü geçmeyecek)	0,6-1
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 IU/gün'ü geçmeyecek)	1,05 (Tek doz uygulama)
Nadroparin	85,5 IU/kg/12saat veya 171 IU/kg/24 saat (17100 IU/gün'ü geçmeyecek)	0,6-1
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat	0,85

Renal yetmezlik öyküsü olan hastalarda DMAH dozu kreatinin klirensine göre hesaplanır. Kreatinin klirensi 30 mL/dk'nın altında olan hastalarda DMAH dozu %50 oranında azaltılmalıdır.

Anfraksiyone heparin ve DMAH tedavilerinin mortalite ve kanama komplikasyonu benzerdir (72). Fakat nöks ve majör hemoraji açısından DMAH daha avantajlı bulunmuştur (73). DMAH gebelik ve laktasyon döneminde güvenle kullanılabilir.

### **2.9.3. K Vitamini Antagonistleri**

Vitamin K antagonistleri uzun yıllar boyunca antikoagülan tedavinin temelini oluşturmuştur. En sık kullanılan formu sodyum warfarindir. K vitamini üzerinden faktör II, VII, IX, X, protein C ve protein S inhibisyonu yapar. Standart heparin ya da DMAH ile akut dönemde başlanan tedaviye ilk 24 saatte eklenmesi önerilir. Kanama riskine göre 5-10 mg/gün dozunda başlanabilir. İleri yaşta ve yüksek kanama riski olan hastalarda 5 mg/gün başlanması daha uygundur (66).

Antikoagülan tedavi tek başına warfarin ile başlanmaz. Başlangıçta protein C ve protein S'yi de inhibe ettiği için koagülan etki ortaya çıkar. Warfarin tedavisi etkinliği serumda protrombin zamanı (PT) veya International Normalized Ratio (INR) ile izlenebilir. INR değeri 2-3 arasında olduğunda etkin antikoagülasyon sağlanır. Heparin ve warfarin beraber verilirken INR terapötik aralığa ulaştığında heparin kesilir ve tek başına warfarin ile tedaviye devam edilir. INR değeri terapötik aralığa ulaştıktan sonra, birinci ay haftalık, ikinci ay iki haftada bir, üçüncü aydan tedavi sonuna yani altı ay sonuna kadar aylık kontrollerle takip edilmelidir (74).

Antikoagülan tedavi süresi; geri döndürülebilir risk faktörleri (cerrahi, immobilizasyon vb.) varlığında ve ilk VTE atağında en az 3 aydır. Bu süre sonunda



hasta tekrar değerlendirilmelidir. Hiperkoagülabiliteye neden olan genetik mutasyon gibi geri dönüşümsüz risk faktörü varlığında uzatılmış süreli antikoagülan tedavi verilmelidir.

#### **2.9.4. Direk Trombin İnhibitörleri ve Fondaparinuxs**

Lepirudin ve hirudin trombini doğrudan inhibe eden ajanlardır. Ximelagatran ve melagatran oral yolla alınan antikoagülan ilaçlardır.

Fondaparinuxs ise faktör X' un selektif inhibitörüdür. Fondaparinuxs, heparinin antitrombin bağlanma noktasından elde edilen sentetik bir polisakkariddir. Günde tek doz subkutan uygulanır. Fondaparinuxs akut PTE'de tedavi ve profilaksi amacı ile kullanılabilir, standart heparin kadar etkilidir (75).

#### **2.9.5. Yeni Kuşak Oral Antikoagülanlar (YOAK)**

Direk faktör Xa inhibitörleri rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban; selektif trombin inhibitörü ise dabigatran olarak yeni kuşak oral antikoagülanları oluştururlar. Oral rivaroksaban ve apiksabanın PTE tedavisinde akut dönemde standart tedavi kadar mortalite riski olduğu, idame tedavisinde warfarine göre daha az majör kanama riski olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (76).

Yiyeceklerle etkileşmemesi, oral kullanımı, hızlı etkileri ve laboratuvar takibi gerektirmemeleri en önemli avantajlarıdır. Diğer yandan yarı ömürlerinin kısa oluşu, doz atlandığında etkilerinin kaybolması ve hemoraji gibi komplikasyon geliştiğinde kullanılacak antidotlarının olmaması dezavantajları arasında sayılabilir (77).

#### **2.9.6. Trombolitik Tedavi**

Yüksek riskli PTE vakalarında; şok veya hipotansiyon ile başvurduklarında ya da 15 dk ara ile sistolik tansiyonda 40 mmHg ve daha fazla düşüş göstermesi halinde (hipovolemi, aritmi gibi başka bir durumla açıklanamayan) masif PTE tanısı

trombolitik tedavi verilmelidir (78). Orta-yüksek erken mortalite sınıfına giren PTE vakalarında da takiplerinde hipotansiyon gelişmesi halinde de trombolitik tedavi önerilmektedir. Trombolitik tedavi ile sağlanan pulmoner perfüzyon, antikoagülan tedavilere göre daha etkilidir (79).

Trombolitik tedavinin maksimum etkisi ilk 48 saatte görülür. 14 güne kadar verilen tedavilerin etkili olduğu bildirilmiştir (80). Trombolitik tedavide kullanılan ilaçlar ve dozları Tablo 13'te belirtilmiştir (16).

Tablo 13. Trombolitik tedavide kullanılan ilaçlar ve dozları

İlaç	Plazma yarılanma süresi (dk)	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu	Tedavi süresi	Elde edilme yöntemi
Doku plazminojen aktivatörü (rt- PA)	2-6	Gerekmiyor	50 mg/sa	2 saat	Rekombinan DNA teknolojisi
Streptokinaz	18-25	250000 IU, 30 dk	100000 IU/sa	24 saat	C grubu $\beta$ hemolitik streptokok
Ürokinaz	13-20	4400 IU, 10 dk	4400 IU/kg/sa	12 saat	İnsan idrarı, insan embriyonu

Trombolitik tedaviye bağlı en sık komplikasyon kanamadır ve mortalite riski %3'tür (81). Trombolitik tedavi kesin ve rölatif kontrendikasyonlar Tablo 14'te belirtilmiştir (16).

Tablo 14. Trombolitik tedavi kontrendikasyonları

KESİN	RÖLATİF
Son 6 ayda iskemik inme	Travmatik resüsitasyon
Hemorajik veya nedeni saptanamayan inme	Gebelik veya postpartum ilk hafta
Santral sinir sistemi tümörleri	İnfektif endokardit, diyabetik retinopati
Son 3 haftada majör cerrahi ve travma	Aktif peptik ulcus
Son 1 ayda gastrointestinal sistem kanaması	Son 6 ayda transient iskemik atak
Aktif intrakraniyal hemoraji	Oral antikoagülan tedavi
Aktif iç kanama	Geçirilmiş iç kanama
İntrakraniyal arteriovenöz malformasyon	Refrakter hipertansiyon (sistolik>180 mmHg)

Son çalışmada rt-PA tedavisinin 2 saatte 50 mg ve 100 mg dozları arasında etkinlik olarak fark olmadığı, hemoraji komplikasyonu olarak 50 mg'lik dozun daha güvenli olduğu tespit edilmiştir (82).

### 2.9.7. Vena Kava Filtreleri

Aktif hemoraji, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi gibi antikoagülan tedaviye kesin kontrendikasyon bulunan akut venöz tromboemboli saptanan hastalarda, uygun ve yeterli antikoagülan tedaviye rağmen tekrarlayan VTE ataklarında, tekrarlayan pulmoner tromboembolinin mortal seyredeceği masif pulmoner emboli olgularında ve cerrahi olarak pulmoner embolektomi yapılan olgularda vena kava filtreleri endikedir (83).

### 2.9.8. Cerrahi ve Kateter Embolektomi

Yüksek riskli masif PTE tanımlı hastalarda trombolitik tedavi kontrendike olduğunda, trombolitik tedaviye yanıt alınmadığında, trombolitik tedavinin

etkinliğinin beklenebileceği zamanın olmadığı durumlarda ve hemodinamik instabilitesinin ileri derecede olduğu yüksek riskli olgularda cerrahi ya da kateter embolektomi uygulanabilir (84).



### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

Bu tez çalışması için Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 46418926 sayı ve 2018/3 toplantı numarası ile onay alınarak, kliniğimizin Şubat 2011 ile Ocak 2016 tarihleri arasındaki yatarak tedavi görmüş olan pulmoner embolili olgularımızın dosyaları ve verileri incelenmiştir.

Tüm olgularımızın demografik özellikleri, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri, pulmoner emboli için risk faktörleri, geçirilmiş hastalıkların ve sistemik hastalıkların varlığı, biyokimyasal verileri, genetik sonuçları, ultrasonografik bulguları retrospektif olarak incelenmiştir.

#### **3.1. ÇALIŞMA GRUBU**

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesinde PTE tanısı; CT anjio ya da V/Q sintigrafi ile konulmuş olan ve yatarak tedavisi uygun görülen hastaların dosyaları incelenmek üzere çalışma grubu oluşturuldu. 380 hastanın dosyasına ulaşıldı. 175 hasta idiopatik PTE olarak saptandı, risk faktörü bulunamadı. 23 hastada tedavi öncesi biyokimyasal tetkiklere ulaşılamadı. 14 hastada PTE tanısı aldığı radyolojik tetkiklere ulaşılamadı. Kalan 168 hastanın verileri incelendi.

#### **3.2. VERİLERİN İNCELENMESİ**

168 hastanın dosya verilerinden; demografik özellikleri, hiperkoagülabiliteye yol açabilecek olan genetik test sonuçları, derin ven tromboz bulguları, geçirilmiş cerrahi ya da diğer PTE'ye yol açabilecek risk faktörleri, sistemik hastalık bulguları ve ayrıntılı biyokimyasal verileri, oluşturduğumuz veri takip formuna yazıldı.

### **3.3. PULMONER CT ANJİO ÇEKİMİ**

Tetkik 320 dedektörlü BT cihazında yapılmış olup görüntüler 0,5 mm kalınlığında rekonstrükte edilmiş ve iş istasyonunda değerlendirilmiştir.

### **3.4. V/Q SİNTİGRAFİ UYGULANMASI**

TC-99M MAA ile yapılan akciğer perfüzyon sintigrafisi ile pulmoner arter ve dallarında perfüzyon defekti saptanan hastalara ertesi gün TC-99M DTPA ile ventilasyon sintigrafisi uygulanmıştır. Ventilasyon defekti saptanmayan hastalar mismatch defekt olarak PTE açısından yüksek riskli olarak tespit edilmiştir.

### **3.5. D-DİMER ÖLÇÜMÜ**

Olguların tanı anında tedavi başlanmadan önce alınan kanlarında kantitatif ELİSA yöntemi ile ölçüm sonrası elde edilen değerdir. 500 mikrogram/litre ( $\mu\text{g/L}$ )'nin üzerinde yüksek olarak kabul edilmiştir.

### **3.6. HİPERKOAGÜLABİLİTE VE GENETİK TESTLERİ**

Olguların PTE kanıtlandıktan sonra düz tüpe alınan 10-15 cc kanlarının genetik laboratuvarında incelenmesi sonrası tespit edilen değerdir. Hastanemizde faktör 5, faktör 2 ve MTHFR gen mutasyonları bakılabilmektedir.

### **3.7. HEMOGRAM İNCELEMESİ ve NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI**

Olguların başvuru anında acil serviste ya da göğüs hastalıkları polikliniğinde planlanan biyokimyasal tetkikler içerisinde sonuçlanan tam kan değerleridir. Tam kan komponentleri olarak; beyaz ve kırmızı küre sayısı, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, platelet sayısı, PCT, PDW, kırmızı küre dağılım genişliği (RDW), nötrofil, lenfosit, bazofil, eozinofil ve monosit mutlak değerleri ve nötrofil/lenfosit oranları (NLO) çalışmada kullanılmıştır.

### **3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS for Mac Version 20.00 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA) paket programı kullanılmıştır. Veriler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SS), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uymadıkları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Grupların normal dağılım olup olmamasına göre Mann Whitney U testi veya Student t testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık olarak  $p < 0,05$  değeri alındı.

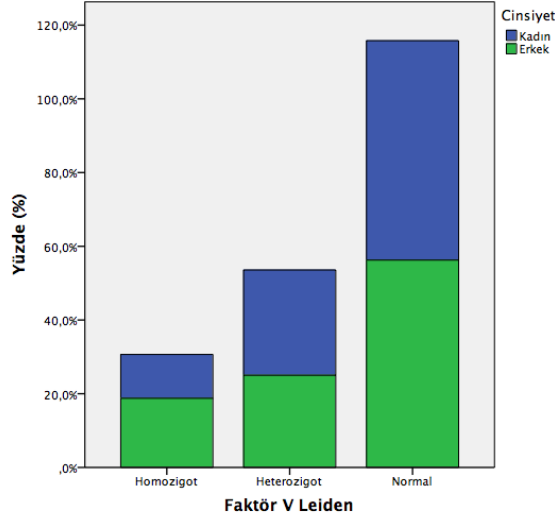
#### 4. BULGULAR

Şubat 2011- Eylül 2016 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatarak tedavi gören 168 pulmoner tromboembolili hastamızın 92'si erkek, 76'sı kadın hastadan oluşmaktaydı. Erkek hastaların yaş ortalaması 51.6, kadın hastaların yaş ortalaması ise 64.9' du. Erkek hastaların yaş aralığı 21-88, kadın hastaların yaş aralığı 30-89' du. 156 hastanın tanısı pulmoner BT anjiyografi ile, 10 hastanın tanısı ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ile ve 2 hastanın tanısı da kontrastlı toraks BT ile konulmuştur. 168 olgunun 105'ine D-dimer tetkiki yapıldığı görüldü. Alt ekstremitte venöz doppler ultrason tetkiki ise tanı aşamasında 36 hastaya yapıldı ve 25 hastada DVT saptandı.

Risk faktörlerine baktığımızda ise 168 hastanın 47'sinde malignite mevcuttu (21 kadın, 26 erkek). 45 hastada ise (24 kadın, 21 erkek) yakın zamanda geçirilmiş cerrahi operasyon hikayesi, 17 hastada (11 kadın, 6 erkek) immobilitate, 18 hastada (12 erkek, 6 kadın) fraktür, geçirilmiş PTE ya da DVT öyküsü olan hasta sayısı ise 8 kişiden (5 erkek, 3 kadın) oluşmaktaydı. 168 hastanın 11'inde ise diğer risk faktörleri (6 hastada 8 saatin üzerinde yolculuk hikayesi, 4 hastada romatolojik hastalık hikayesi, 1 hastada ise oral kontraseptif ilaç kullanımı hikayesi) mevcuttu.

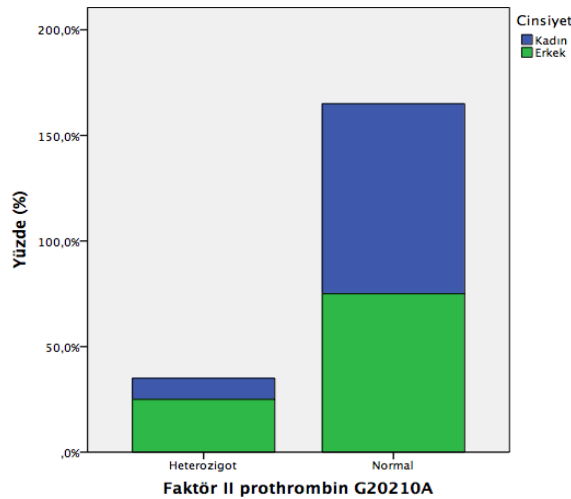


168 hastanın 58'inde genetik risk faktörlerinden Faktör 5 leiden mutasyonu araştırılmıştı. 58 hastadan; 8'inde homozigot (3 erkek, 5 kadın), 16'sı heterozigot (4 erkek, 12 kadın), 34'ü ise normal olarak değerlendirilmişti (Grafik 1).



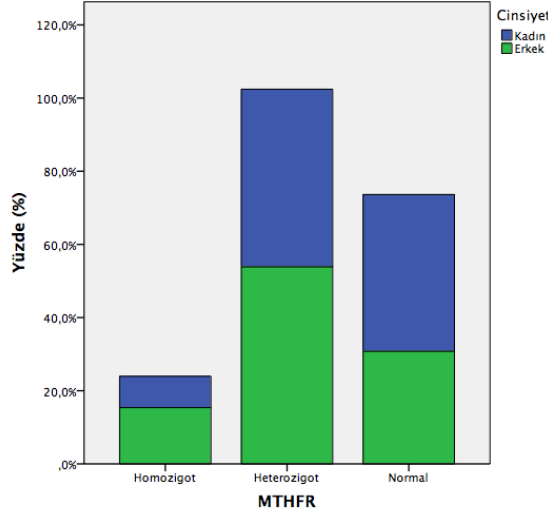
Grafik 1. Faktör V Leiden mutasyonu cinsiyete göre dağılımı

Hastaların 50'sinde ise Faktör 2 mutasyonu araştırılmış ve 8 hastada (5 erkek, 3 kadın) heterozigot, 42 hastada ise normal olduğu görülmüştür (Grafik 2).



Grafik 2. Faktör 2 mutasyonu cinsiyete göre dağılımı

Hastaların 61'inde ise MTHFR mutasyonu araştırılmıştır. 7 hastada homozigot (4 erkek, 3 kadın), 31 hastada heterozigot (14 erkek, 17 kadın), 23 hastada ise normal olarak saptanmıştı (Grafik 3).



Grafik 3. MTHFR mutasyonu cinsiyete göre dağılımı

Hastaların hemogram ve D-dimer verileri Tablo 14'te verilmiştir. D- Dimer değerinin 0,11 – 47,54 arasında değiştiği ve ortalama değerinin 6,2063 olduğu, RBC sayısının 2,56 – 7,57 arasında değiştiği ve ortalama değerinin 4, 5119 olduğu, Hgb değerinin 6,70 – 17,3 arasında değiştiği ve ortalama değerinin 12,8795 olduğu, Hct değerinin 22,4 – 55,2 arasında değiştiği ve ortalama değerinin 39,1982 olduğu, nötrofil sayısının 0,49 – 20,75 arasında seyrettiği ve ortalama değerinin 7,2536 olduğu, lenfosit sayısının 0,18 – 5,17 arasında seyrettiği ve ortalama değerinin 2,0123 olduğu, NLO değerinin ise 0,52 – 34,83 arasında değiştiği ve ortalama değerinin ise 4,2905 olduğu görüldü.

Hastaların hemogram ve D-dimer verileri Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. Hemogram ve D-dimer verileri

<b>Tanımlayıcı İstatistiksel Veriler-1</b>					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
D-DIMER	105	.11	47.54	6.2063	8.87484
WBC	165	2.00	25.80	10.3512	3.93192
RBC	166	2.56	7.57	4.5119	.74677
HGB	166	6.70	17.30	12.8795	2.20975
HCT	166	22.40	55.20	39.1982	6.08626
MCV	166	63.41	106.20	87.4846	6.98860
MCH	166	18.91	36.30	28.8278	2.91330
MCHC	166	27.20	36.70	32.9033	1.54054
PLT	166	20.00	767.00	263.2048	105.58785

PCT	166	.00	.73	.2217	.09831
PDW	165	.00	30.25	13.8575	3.43749
NEUT	164	.49	20.75	7.2536	3.37135
LYMPH	166	.18	5.17	2.0123	.89940
MONO	165	.07	6.10	.8195	.56869
EOS	165	.00	2.90	.1781	.28648
BASO	165	.00	1.30	.0685	.11172
RDW_CV	47	11.50	23.10	14.6468	2.81833
RDW_SD	47	35.20	77.70	45.9149	8.14470
MPW	166	3.20	12.50	8.5516	1.39281
NLO	164	.52	34.83	4.2905	3.42389
Valid N (listwise)	27				

Hastaların cinsiyetlerine göre hemogram ve D-dimer verileri ise Tablo 2’de verilmiştir. Kadın cinsiyette RBC değerinin 2,69 – 7,57 arasında değiştiği ve ortalama değerinin 4,6919 olduğu, Hgb değerinin 6,7 – 17,3 arasında değiştiği ve ortalama değerinin 13,5999 olduğu, Hct değerinin 22,4 – 55,2 arasında değiştiği ve ortalama değerinin 41,1091 olduğu görülmüştür.

Tablo 15. Cinsiyete göre hemogram ve D-dimer verileri

<b>Tanımlayıcı İstatistiksel Veriler-2</b>						
Cinsiyet		Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	p
K A D I N	D-DIMER	.11	47.54	6.1119	9.60066	NS
	WBC	2.00	25.80	10.2123	4.05969	NS
	RBC	2.69	7.57	4.6919	.72827	0.001
	HGB	6.70	17.30	13.5999	2.22177	<0.001

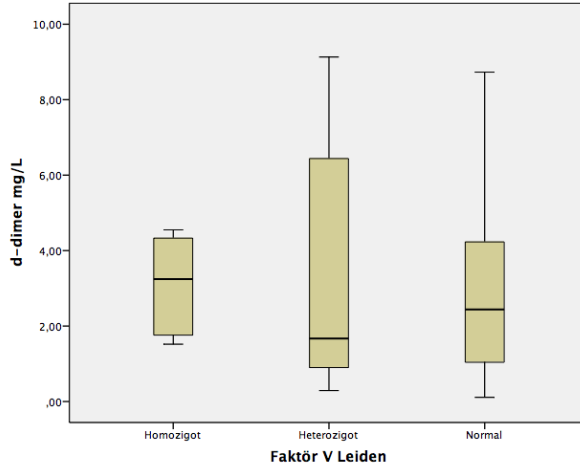
	HCT	22.40	55.20	41.1091	6.13088	<0.001
	MCV	63.41	106.20	87.9997	7.38285	NS
	MCH	18.91	36.30	29.2097	3.09878	NS
	MCHC	28.60	36.70	33.1439	1.45087	0.032
	PLT	77.00	767.00	266.5568	105.77115	NS
	PCT	.07	.73	.2266	.09857	NS
	PDW	.00	21.00	13.3521	3.27473	NS
	NEUT	.49	19.63	7.0929	3.25395	NS
	LYMPH	.18	5.17	2.0577	.92356	NS
	MONO	.14	2.65	.8424	.40984	NS
	EOS	.00	.76	.1626	.12665	NS
	BASO	.00	1.30	.0700	.14358	NS
	RDW-CV	11.50	21.10	13.8880	2.51948	0.048
	RDW-SD	35.20	59.80	42.8600	5.70146	0.005
	MPW	6.22	11.20	8.5182	1.19214	NS
	NLO	.52	34.83	4.2799	4.01979	NS
	ValidN (listwise)					
E R K E K	D_DIMER	.27	37.55	6.3274	7.95001	
	WBC	2.80	22.30	10.5060	3.80450	
	RBC	2.56	7.49	4.3088	.71899	
	HGB	7.50	16.40	12.0667	1.90363	
	HCT	22.40	49.70	37.0423	5.29399	
	MCV	68.30	105.80	86.9036	6.51369	
	MCH	20.30	34.40	28.3969	2.64251	

MCHC	27.20	36.20	32.6319	1.60200	
PLT	20.00	524.00	259.4231	105.93621	
PCT	.00	.55	.2163	.09836	
PDW	8.75	30.25	14.4212	3.54677	
NEUT	1.88	20.75	7.4352	3.51179	
LYMPH	.48	5.08	1.9610	.87443	
MONO	.07	6.10	.7932	.71013	
EOS	.00	2.90	.1954	.39537	
BASO	.00	.27	.0669	.05962	
RDW_CV	12.00	23.10	15.5091	2.94617	
RDW_SD	37.00	77.70	49.3864	9.18815	
MPW	3.20	12.50	8.5892	1.59640	
NLO	1.29	15.96	4.3024	2.61872	
Valid N (listwise)					

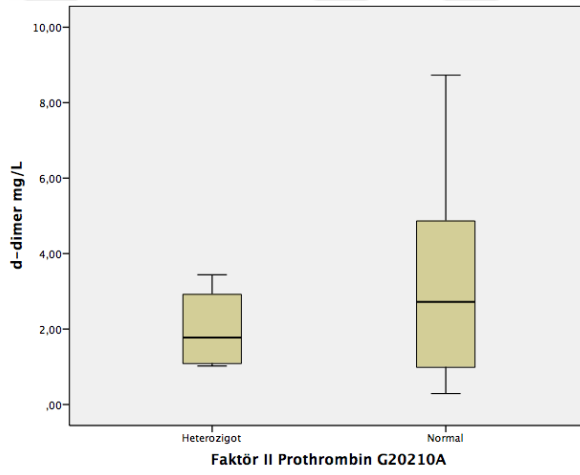
Genetik faktörler ile D-dimer arasındaki korelasyonlara baktığımızda istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi. D-dimer ile Faktör V arasında  $p=0,723$ , D-dimer ile Faktör II arasında ise  $p= 0,439$ , D-dimer ile MTHFR mutasyonu arasında da  $p= 0,202$  olarak bulundu (Tablo 16) (Grafik 4,5,6).

Tablo 16. Genetik faktörler ile D-dimer arasındaki ilişki

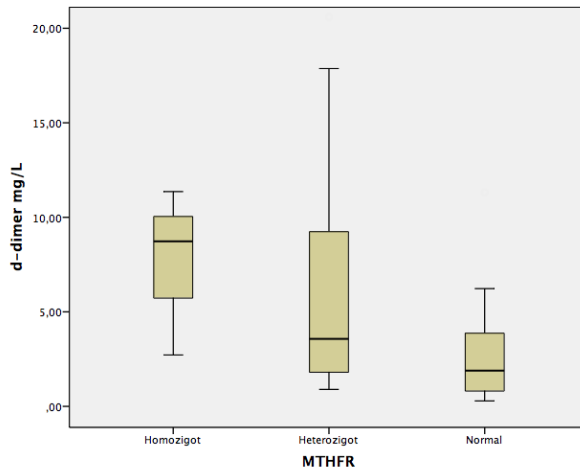
Değişken	Gruplar	p
D-dimer	Faktör V	0.723
D-dimer	Faktör II	0.439
D-dimer	MTHFR	0.202



Grafik 4. D-dimer ve Faktör V Leiden mutasyonu arasındaki ilişki



Grafik 5. D-dimer ve Faktör 2 mutasyonu arasındaki ilişki

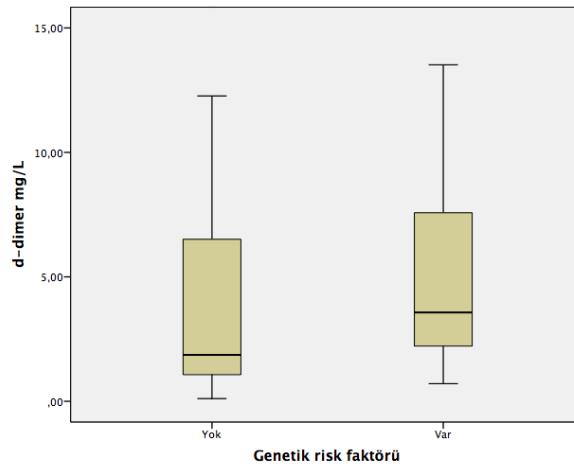


Grafik 6. D-dimer ve MTHFR gen mutasyonu arasındaki ilişki

Pulmoner tromboemboli açısından risk faktörleri olarak kabul edilen parametreler ile D-dimer arasındaki korelasyonlara bakıldığında ise hiçbir parametrede istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 17). D-dimer ile genetik risk faktörleri arasındaki ilişkide  $p=0,762$  olduğu (Grafik 7), D-dimer ile cerrahi risk faktörü ilişkisine bakıldığında  $p=0,559$  olduğu (Grafik 8), D-dimer ile malignite risk faktörü ilişkisine bakıldığında  $p=0,845$  olduğu, D-dimer ile yeni gelişen DVT risk faktörü ilişkisine bakıldığında  $p=0,344$  olduğu, D-dimer ile immobilité risk faktörü ilişkisine bakıldığında  $p=0,890$  olduğu, D-dimer ile fraktür risk faktörü ilişkisine bakıldığında  $p=0,742$  olduğu (Grafik 9), D-dimer ile geçirilmiş PTE/DVT öyküsü risk faktörü ilişkisine bakıldığında  $p=0,315$  olduğu ve D-dimer ile diğer risk faktörleri arasında ilişkiye bakıldığında  $p=0,881$  olduğu görüldü.

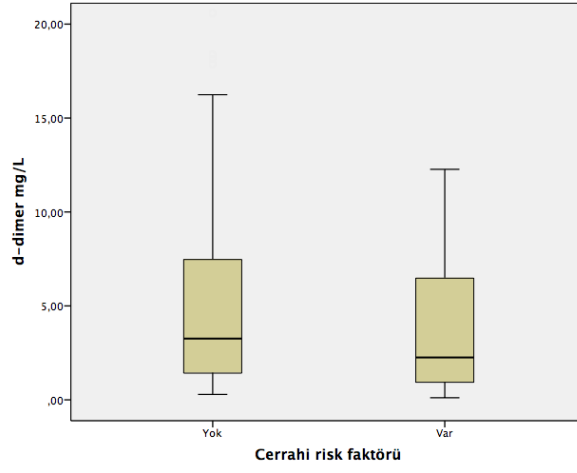
Tablo 17. D-dimer ile genetik ve genetik dışı PTE risk faktörleri arasındaki ilişki

Değişken	Gruplar	p
D-dimer	Genetik	0.762
D-dimer	Cerrahi	0.559
D-dimer	Malignite	0.845
D-dimer	Yeni_DVT	0.344
D-dimer	Immobilite	0.890
D-dimer	Fraktür	0.742
D-dimer	PTE/DVT öykü	0.315
D-dimer	Diğer	0.881

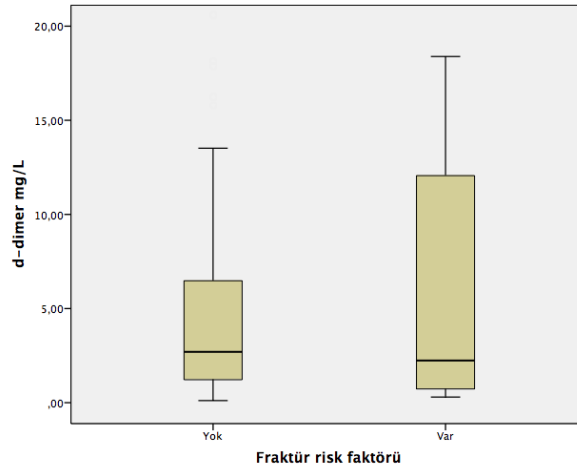


Grafik 7. D-dimer ve genetik risk faktörü arasındaki ilişki





Grafik 8. D-dimer ve cerrahi risk faktörü arasındaki ilişki



Grafik 9. D-dimer ve fraktür risk faktörü arasındaki ilişki

Hiperkoagülabiliteye yol açan genetik risk faktörleri (Faktör V, Faktör II, MTHFR) ile cinsiyet farklılığının arasındaki korelasyon incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Tablo 18). Cinsiyet ile Faktör V arasında  $p=0,791$  olduğu, cinsiyet ile Faktör II arasında  $p=0,24$  olduğu, cinsiyet ile MTHFR arasında  $p=0,532$  olduğu görüldü.

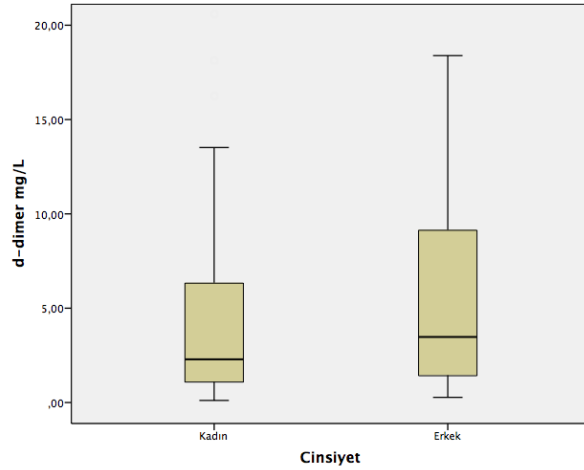
Tablo 18. Cinsiyet ile genetik risk faktörleri arasındaki ilişki

Değişken	Gruplar	p
Cinsiyet	Faktör V	0.791
Cinsiyet	Faktör II	0.240
Cinsiyet	MTHFR	0.532

Cinsiyet farklılığı ile D-dimer arasındaki korelasyon ise  $p= 0,902$  olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 19) (Grafik10).

Tablo 19. Cinsiyet ile D-dimer arasındaki ilişki

Değişken	Gruplar	p
Cinsiyet	D-dimer	0.902



Grafik 10. D-dimer ve cinsiyet arasındaki ilişki

Hemogram parametrelerinin cinsiyet farklılığına göre korelasyonu incelendiğinde; RBC'in  $p=0,001$ , hemoglobinin  $p<0,001$ , hematokritin  $p<0,001$ , MCHC'nin ise  $p=0,032$ , PDW' nin  $p=0,046$  şeklinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (Tablo 20).

Tablo 20. Hemogram parametreleri ve cinsiyet arasındaki ilişki

Değişken	Gruplar	p
WBC	Cinsiyet	0.663
RBC	Cinsiyet	<b>0.001</b>
HGB	Cinsiyet	<b>&lt;0.001</b>
HCT	Cinsiyet	<b>&lt;0.001</b>
MCV	Cinsiyet	0.315
MCH	Cinsiyet	0.073
MCHC	Cinsiyet	<b>0.032</b>
PLT	Cinsiyet	0.665
PCT	Cinsiyet	0.502
PDW	Cinsiyet	<b>0.046</b>
NEUT	Cinsiyet	0.518
LYMPH	Cinsiyet	0.491
MONO	Cinsiyet	0.581
EOS	Cinsiyet	0.465
BASO	Cinsiyet	0.860
RDW_CV	Cinsiyet	<b>0.048</b>
RDW_SD	Cinsiyet	<b>0.005</b>
MPW	Cinsiyet	0.744
NLO	Cinsiyet	0.967

D-dimer ile hemogram parametreleri arasındaki korelasyonlara bakıldığında ise anlamlı olan korelasyonlar Tablo 21’ de gösterilmiştir.

Tablo 21. D-dimer ile hemogram parametreleri arasındaki ilişki

Gruplar	Korelasyon	r	p
Tüm hastalar	D-dimer~ RBC	-225	0.009
	D-dimer~ MCV	+247	0.012
	D-dimer~ NLO	+235	0.017
Kadınlar	D-dimer~ RBC	-371	0.004
	D-dimer~ MCV	+324	0.014
	D-dimer~ NLO	+279	0.037
	D-dimer~#lymph.	-291	0.028
Erkekler	D-dimer~ RDW_SD	+637	0.035
	D-dimer~#neut.	+355	0.016
	D-dimer~ WBC	+337	0.022

Tüm hasta grubunda D-dimer ile RBC arasında korelasyon katsayısının  $r = -0,225$  olduğu ve  $p=0,009$  olduğu, D-dimer ile MCV arasında korelasyon katsayısının  $r=+0,247$  olduğu ve  $p=0,012$  olduğu ve D-dimer ile NLO arasında korelasyon katsayısının  $r=+0,235$  olduğu ve  $p=0,017$  olduğu görüldü.

Cinsiyete göre baktığımızda; kadın hasta grubunda D-dimer ile RBC ( $r= -0,371$  ve  $p=0,004$ ), MCV ( $r=+0,324$  ve  $p=0,014$ ), NLO ( $r= +0,279$  ve  $p=0,014$ ) ve lenfosit mutlak değerleri ( $r=-0,291$  ve  $p=0,028$ ) arasında ayrı ayrı anlamlı korelasyonlar tespit edildi. Erkek hasta grubunda ise; D-dimer ile RDW ( $r=+0,637$  ve  $p=0,035$ ), nötrofil mutlak değeri ( $r=+0,355$  ve  $p=0,016$ ) ve WBC ( $r=+0,337$  ve  $p=0,022$ ) arasında ayrı ayrı anlamlı korelasyonlar tespit edildi.

## 5. TARTIŞMA

Akut pulmoner tromboemboli mortalite oranı %15-20 civarında olan, yaşamı tehdit edici, sık karşılaşılan bir kardiyopulmoner hastalıktır. Genellikle alt ekstremitelerin derin venöz sisteminde oluşan bir trombüsten ayrılan fibrinlerin pulmoner arteriyel yatağı tıkanması ile ortaya çıkar. Pulmoner emboli için klinik prezentasyon genellikle spesifik olmayan bulgularla ortaya çıktığı için klinisyenlerin şüphelenilen her hastada algortimik olarak PTE olasılık ve risk değerlendirmeleri ile tanısal yaklaşıma gitmeleri gerekmektedir.

Trombüsü doğrudan görselleştirebilme yeteneği nedeniyle bilgisayarlı tomografi yöntemleri, akut PTE tanısı için halen standart görüntüleme tekniğidir. Rutin laboratuvar testleri ise venöz tromboz veya PTE varlığını kanıtlamak için yararlı olmamakla beraber ancak ayırıcı tanının değerlendirilmesine katkıda bulunabilirler. Diğer yandan tanısal tetkikler seçilirken mümkün olduğunca en hızlı, en güvenilir, en kolay, maliyet etkinliği en iyi ve hasta için en az invazif olan yöntemler tercih edilmelidir. Bu noktada bir fibrin yıkım ürünü olan D-dimerin plazma ölçümlerinin kullanımı, PTE şüphesi olan hastalarda ilk tercih edilmesi gereken laboratuvar testtir. Düşük veya orta derecede PTE olasılığı olan ayaktan hastalar için önerilen tanısal yaklaşımda ilk basamak serum D-dimer ölçümüdür. PTE hastalarında tanı anında D-dimer yüksekliği ve perfüze olmayan akciğer parankim alanında gelişen infarkta bağlı inflamasyon, beyaz küre yüksekliği ve ateş gibi bulgular görülebilir. Ayrıca trombositler, bilirubinler ve CRP düzeylerinde de önemli derecede farklı sonuçlar elde edilebilmektedir (85). Serum iskemi modifiye albumin düzeylerinin de sağlıklı kontrollerde daha yüksek olduğu bulunmuştur (86).

Kardiyak troponinlerin yüksek saptanması akut PTE'de sağ ventrikül yüklenmesi ile ilgili ekokardiyografik bulgularla korelasyon göstermektedir. PTE'li hastalarda artmış serum troponin düzeyleri kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olarak bildirilmiş olup risk değerlendirmelerinde yerini almıştır. Yüksek beyin natriüretik peptidinin de sağ ventriküler basınç yükünün bir göstergesi olarak akut

PTE'li hastalarda kötü prognostik gösterge olarak rutin kullanılan bir belirteçtir.

Tam kan sayımı hastanede yatan hastaların çoğunda rutin laboratuvar incelemelerinin bir parçasıdır. Hastalarda rutin uygulanan bu testlerin prognostik rollerini incelemek, kolay ve sık uygulanmaları, otomatik cihazlar ile hızlı ölçümlere dayalı olmaları bakımından oldukça ilgi çekici ve avantajlı görünmektedir. Pek çok çalışmada ta kan parametreleri veya tam kan sayımından elde edilen bazı orantısal hesaplamaların prognostik veya tanısal açıdan kullanışlı belirteçler olabileceğine dair veriler mevcuttur. Örneğin RDW, otomatik hematolojik analizörler tarafından elde edilen bir ölçümdür. Bir örnek içinde ölçülen kırmızı hücre boyutlarının aralığını yansıtan RDW'nin; koroner arter hastalıkları, akut miyokard enfarktüsü, akut ve kronik kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon gibi pek çok kardiyopulmoner hastalıkta prognoz ile güçlü bir ilişkiliye sahip olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. PTE hastalarında hemodinamik instabilitenin mortalite için en önemli risk faktörü olduğu göz önünde bulundurulduğunda hemodinamik instabilitenin ve dolayısıyla kötü prognozun kolay ve erken bir göstergesi olabileceği ihtimalleri nedeniyle tam kan parametreleri oldukça kıymetlidir.

Kırmızı küre dağılım genişliği, eritrosit heterojenitesini yansıtan ve kırmızı kan hücrelerinin dağılımını gösteren tam kan sayımının bir komponentidir. RDW artışı anizositoz olarak adlandırılır ve anemilerin ayırıcı tanılarında kullanılır. RDW'nin hipoksi ve oksijenizasyondan etkilendiği bilgisi ışığında bu tip klinik patolojilerin araştırılmasında yol gösterici bir uyarıcı ve hastalık ağırlığının bir göstergesi olabileceği düşüncesiyle bazı araştırmalar yapılmış. Kardiyovasküler hastalıklar, malignite, diyabetes mellitus ve sepsis gibi hastalıklarda yükseldiği bilinmektedir (87, 88). RDW pulmoner tromboemboli, pnömoni ve KOAH gibi akciğer hastalıklarında da incelenmiştir (89). Yapılan bir çalışmada, RDW'nin pulmoner tromboemboli hastalarında uzamış yatış süresi ve mortalite ile ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir (90). Aynı çalışmada RDW seviyesinin PTE gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiş ve PTE şüphesi olan olgularda RDW seviyesinin tanıda yardımcı olabileceği vurgulanmıştır. Diğer bir çalışmada total

eklem artroplastisi sonrası DVT saptanan hastalarda RDW yüksekliği ile DVT arasında ilişki bulunamamış (91). Özsu ve arkadaşlarının 702 PTE hastasında yaptığı çalışmada yüksek RDW mortalite ile ilişkili bulunmuş olup hastane mortalitesini öngörmede RDW'nin optimal cut-off değeri  $\geq 15$  olarak saptanmış (92). Bu sonuç ışığında yüksek RDW düzeyi, PE'de kısa süreli mortalitenin bağımsız bir göstergesi olarak vurgulanmıştır. Benzer bir çalışmada beklenenin  $>18.9$  RDW seviyesinin  $\%20.7$  sensitivite ve  $\%93.4$  spesifite ile PTE'de diagnostik marker olarak yararlı olabileceği ifade edilmiştir (93). Bizim çalışmamızda PTE saptanan erkek hastalarda RDW ile D-dimer arasında anlamlı korelasyon görülmüştür ( $r=+0.637$  ve  $p=0.035$ ). Tanı aşamasında D-dimer çalışılma imkânı olmayan durumlarda yüksek RDW değerinin PTE tanısını düşündürmede faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

Son zamanlarda, PTE'li hastalarda yüksek nötrofil/lenfosit oranının erken mortalite ile ilişkili olduğunu belirten çalışma sonuçları yayınlanmaktadır. Benzer şekilde yüksek platelet/lenfosit oranı (PLO) da pulmoner emboli için risk faktörü olabileceğini belirten araştırmalar mevcuttur. NLO sistemik inflamasyon belirteci olarak son yıllarda birçok hastalıkta kullanılmıştır. Bunlar; kronik obstrüktif pulmoner hastalıklar, hipertansiyon, myokard infarktüsü, diabetes mellitus, ateroskleroz ve akut koroner sendromdur (94,95). Doku hasarına bağlı gelişen inflamasyon için iyi bir prognostik belirteç olarak gösterilmektedir. PTE'de trombüse bağlı perfüzyonu bozulan akciğer parankiminde infarkt gelişmesi sonrası inflamasyon başlar. Bu nedenle PTE'de NLO'nun yükselmesi beklenir. Bizim çalışmamızda cinsiyet fark etmeksizin tüm hastalarda NLO ile D-dimer arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu tespit ettik ( $r=+0.235$ ,  $p<0.017$ ). Kliniğimizde 2015 yılında yapılan diğer bir çalışmada; pulmoner sarkoidozda NLO'nun radyolojik ağırlık ile ilişkisi incelenmiş ve radyolojik yaygınlık arttıkça NLO'nun arttığı tespit edilmiştir (96). Pulmoner sarkoidozda prognostik bir belirteç olarak rol oynayabileceği değerlendirilmiştir. Diğer iki çalışmada; PTE olgularında NLO ve platelet/lenfosit oranı (PLO) araştırılmış ve bu iki oranın klinik ciddiyeti göstermede diğer tüm hemotolojik parametrelere üstün olduğu saptanmıştır ve prognozda rutin olarak kullanılması önerilmiştir (97, 98).

Tam kan sayımındaki kırmızı küre sayısı, hemoglobin ve hematokrit seviyelerinde düşüklük anemi olarak isimlendirilir (99). PTE risk faktörlerine bakıldığında (immobilizasyon, malignite, cerrahi öyküsü, vb) anemi tetikleyen durumlar olduğu görülmektedir (100,101). Anemi tek başına PTE olgularında kötü survey ile ilişkilidir (102). Bizim çalışmamızda da D-dimer çalışılan tüm olgularımızda D-dimer ve RBC arasındaki ilişkiye baktığımızda anlamlı negatif korelasyon olduğunu saptanmıştır (r:-225, p<0,009).Trombüs yüküyle genel olarak yakın ilişkiye sahip olduğu bilinen D-dimer seviyeleri yükseldikçe hastalarda anemi sıklığı ve seviyesinin arttığı görülmüştür. Çalışma sonuçlarımızda tam kan parametrelerinin cinsiyetlere göre de farklılıklar ve D-dimer ile değişken ilişkiye sahip olduğu saptanmıştır. RBC, hemoglobin ve hematokrit değerleri cinsiyetler arasında anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi (p:0,001, p<0,001, p<0,001). Kadın olgularda D-dimer ile RBC, NLO, MCV ve lenfosit mutlak değerleri arasında korelasyon saptandı. Erkek olgularda D-dimer ile RDW, beyaz küre ve nötrofil mutlak değerleri arasında korelasyon saptandı.



## 6. SONUÇ

Pulmoner tromboemboli tanısı konulması dikkat gerektiren ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Tanıyı destekleyecek biyokimyasal tetkikler olmasına rağmen hiçbir test kesin tanı koydurmamaktadır. Çalışmamızda tanıyı güçlendirecek veriler elde etmek ve başlangıçta risk faktörleri bilinmediği durumlarda önceden fikir sahibi olabilmeyi hedefledik. İncelediğimiz hemogram değerlerinin hiçbiri pulmoner tromboemboliye neden olan risk faktörlerine yönelme anlamında bilgi vermedi. Fakat nötrofil/lenfosit oranı ve kırmızı küre dağılım genişliği parametreleri D-dimer ile anlamlı korelasyon gösterdi. Bu nedenle D-dimer çalışılmayan merkezlerde, sadece tam kan çalışılarak elde edilebilecek bu değerlerin tanı aşamasında katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Yamamoto T. Management of patients with high-risk pulmonary embolism: a narrative review. *Journal of intensive care*. 2018;6:16.
2. Piran S. Management of venous thromboembolism: an update. *Thrombosis journal*. 2016;4:14.
3. Johansson M, Johansson L, Lind M. Incidence of venous thromboembolism in northern Sweden: a population based study. *Thrombosis journal* 2014;12:6.
4. Tormene D, Ferri V, Carraro S, et al. Gender and the risk of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:193-8.
5. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest* 2007;131:517-23.
6. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of Pulmonary Embolism. *Arch Broncopneumol* 2004;40:580-94.
7. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1525-6.
8. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Hastalık İstatistikleri 1964-1994. 1996.
9. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-8.
10. Hyers TM. Venous Thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1-14.
11. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: An underestimated phenomenon. *ArchInternMed* 2004;164:190-4.
12. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *EurHeart J* 2000;21:1301-36.
13. ATALAN N, Hemostaz- Derleme, *GKDA dergisi* 2013;109-112
14. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *AnnInternMed* 2011; 155: 448-60.
15. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-9.
16. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al; The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed By the European Respiratory Society (ERS). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *EurHeart J* 2014; 35: 3033-69, 3069a-3069k.
17. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 267
18. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and metaanalysis. *J ThrombHaemost* 2010;8(5):957-70.
19. Karalezli A, Hasanoglu HC, Kaya S, et al. Cut-off value of D-Dimer in Pulmonary thromboemboli and Pneumonia. *Turk J Med Sci* 2009; 39: 687-92.

20. Stein PD, Hull RD, Patel KC et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589-602.
21. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, et al. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *ArchInternMed*2002;162:747-56.
22. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. *Arch Bronco pneumology* 2004;40:580-94.
23. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *AnnInternMed* 1998;129:1006-11.
24. Lee AY, Hirsh J. Diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *AnnuRevMed* 2002;53:15-33
25. Arseven O, Metintaş M. Pulmoner tromboemboli'de klinik ve laboratuvar bulguları, tanı yaklaşımı. *Pulmoner Tromboemboli. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları*, 2001: 95-110
26. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveoloarterial oxygen gradient in the assesment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107: 139.
27. Geibel A, Zehender M, Kaser W, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *EurRespir J* 2005;25:843-8.
28. 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). *JAmCardiol* 2011;57:700-6
29. Sevitt S, Gallaher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico- pathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961;48:475-89.
30. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006;95(6):963-66.
31. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med*1998;129(12):1044-49.
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. Gibson NS, Sohne M, Buller HR. Prognostic value of echocardiography and spiral computed tomography in patients with pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 1: 380.
34. 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 1416 patients. *Chest* 2008;133:358-62.
35. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999;210:689-91.

36. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med* 2003; 24: 13-28.
37. Reid JH, Coche EE, Inoue T, et al. G. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(3):505–21.
38. Juni J, Alavi A. Lung scanning in the diagnosis of pulmonary embolism: The emperor redressed. *Semin Nucl Med* 1991; 21:281- 96.
39. Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med* 1995;36:2380-7.
40. Hull RD, Raskob GE, Coates G, et al. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990;97:23-6.
41. Ling IT, Naqvi HA, Siew TK, et al. SPECT ventilation perfusion scanning with the addition of low-dose CT for the investigation of suspected pulmonary embolism. *Intern Med J* 2012;42:1257-61.
42. 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 ThrombHaemost*2009;7:1491-8.
43. Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010;8: 1716-22.
44. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European heart journal*. 2009;30(20):2493-537.
45. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast- induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328-34.
46. Mayo JR, Remy-Jardin MR, Müller NL, et al. Pulmonary embolism: Prospective comparison of spiral CT with ventilation perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997;205:447-52.
47. Trowbridge RL, Araoz PA, Gotway MB, et al. The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patient with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2004;116:84-90.
48. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace the ventilation perfusion scan. *Clin Chest Med* 2003;24:29-38.
49. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, et al. Acute pulmonary embolism diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999; 210:353-9.
50. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al. Gadoliniumenhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010;152:434-43.
51. Harold IP, Mark AK, Alfred PF. Pulmonary thromboembolic disease. In: Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. Ed: AP Fishman. Mc Graw- Hill Newyork 1998; pp1297-1329.

52. Topson VF. Pulmonary embolism. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA ( eds). *Hurst's The Heart*. 10th edition. Vol.2 NewYork: McGraw-Hill Co; 2001:1625-43.
53. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999;210:689-91.
54. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, et al. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med* 2008; 34: 2147-56.
55. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947-52.
56. Yetkin O, Aksoy Y, Turhan H, et al. Value of plasma BNP levels as a prognostic marker in lung and heart disorders. *Tuberk Toraks* 2007;55:225-30.
57. Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, et al. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. *Thromb Res* 2008;121:617-24.
58. Söhne M, Ten Wolde M, Boomsma F, et al. Brain natriuretic peptide in hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:552.
59. Lazzeri C, Bonizzoli M, Cianchi G, et al. Troponin I in the intensive care unit setting: from the heart to the heart. *Intern Emerg Med* 2008;3:9-16.
60. Kiely DG, Kennedy NS, Pirzada O, et al. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. *Respir Med* 2005;99:1286.
61. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545-7.
62. Araz O, Albez FS, Ucar EY, et al. Predictive Value of Mean Platelet Volume for Pulmonary Embolism Recurrence. *Lung* 2017 Aug;195(4):497-502.
63. Huang J, Chen Y, Cai Z, et al. Diagnostic value of platelet indexes for pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2015 Jun;33(6):760-3.
64. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, openlabel, randomised, noninferiority trial. *Lancet* 2011;378:41-8.
65. 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.
66. 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.
67. Perrier A, Desmaris C, Goehring C, et al. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:492-496.
68. Gök H. Pulmoner tromboembolizm. *Klinik kardioloji*. 1996; ss 483-495.
69. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM et al. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999; 210: 353-9.

70. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, et al. Review: Lowmolecular- weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? *Lupus* 2010;19:3-12.
71. Van Dongen CJ, Van den Belt AG, Prins MH, et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18:CD001100.
72. Findik S, Erkan ML, Selcuk MB, et al. Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in treatment of patients with acute pulmonary thromboembolism. *Respiration* 2002;69:440-4.
73. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001;119:176- 93.
74. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. In: Kayaalp SO ed. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Dokuzuncu baskı. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd Şti., 2000: 584-617.
75. Morris TA. New synthetic antithrombotic agents for venous thromboembolism: pentasaccharides, direct thrombin inhibitors, direct Xa inhibitors. *Clin Chest Med* 2010;31:707-18.
76. Hokusai-VTE investigators, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
77. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med* 2014;275:1-11.
78. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110(6):744-49.
79. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *Journal of the American College of Cardiology* 1992; 20: 520-6.
80. Daniels CB, Parker JA, Patel SR, et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 80: 184-8.
81. Kucher N, Rossie E, De Rosa M et al. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006; 113: 577-82.
82. Zhang Z, Zhai Z, Liang L, et al. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: A systematic review and metaanalysis. *Thromb Res* 2014;133:357-63.
83. Goldhaber SZ. Contemporary pulmonary embolism thrombolysis. *Chest* 1995;107 (suppl): S45-S51.
84. He C, Von Segesser LK, Kappetein PA, et al. Acute pulmonary embolectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1087-95.
85. Varol E, Icli A, Uysal BA, et al. Platelet indices in patients with acute pulmonary embolism. *Scand J Clin Lab Invest* April 2011, 71(2):163-167.
86. Turedi S, Gündüz A, Menteşe A, et al. Value of ischemia-modified albumin in diagnosis pulmonary embolism. *The American journal of emergency medicine* 2007, 25(7):770-773.
87. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, et al. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015;52:86-105.

88. Kim CH, Park JT, Kim EJ, et al. An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care* 2013;17:R282.
89. Ellingsen TS, Lappegård J, Skjelbakken T, et al. Red cell distribution width is associated with incident venous thromboembolism (VTE) and case-fatality after VTE in a general population. *Thromb Haemost* 2015;113:193-200.
90. Barış SA, Önyılmaz T, Uçar EK, et al. Serum RDW düzeyinin pulmoner tromboemboli tanılı hastalarda klinik özellikler ve mortalite üzerine etkisi. *Kocaeli Medical J.* 2016;5;3:18-24
91. Xu Z, Li L, Shi D, et al. The level of red cell distribution width cannot identify deep vein thrombosis in patients undergoing total joint arthroplasty. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015. Apr;26(3):298-301.
92. Ozsu S, Abul Y, Gunaydin S, et al. Prognostic value of red cell distribution width in patients with pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014 May;20(4):365-70.
93. Celik A, Ozcan IT, Gündes A, et al. Usefulness of admission hematologic parameters as diagnostic tools in acute pulmonary embolism. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015 Mar;31(3):145-9.
94. Lee GK, Lee LC, Chong E, et al. The long-term predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in Type 2 diabetic patients presenting with acute myocardial infarction. *QJM* 2012; 105(11): 1075–82.
95. Günay E, Sarınc Ulaşlı S, Akar O, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Retrospective Study. *Inflammation.* 2014; 37(2): 374-80.
96. Öcal N, Doğan D, Aydoğan M, et al. Pulmoner sarkoidozda nötrofil/lenfosit oranının radyolojik ağırlık ile ilişkisi. *Klinik Sorunlar (Diffüz Parankimal) Akciğer Hastalıkları Sözel Sunum, Türk Toraks Derneği 18. Yıllık Kongresi.* 2015.
97. Ates H, Ates I, Kundi H, et al. Diagnostic validity of hematologic parameters in evaluation of massive pulmonary embolism. *J Clin Lab Anal.* 2017 Sep;31(5).
98. Wang Q, Ma J, Jiang Z, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol.* 2018 Feb;37(1):4-11.
99. Hord JD: Anemia and coagulation disorders in adolescents. *Adolesc Med,* 1999; 10(3): 359-67.
100. Abe R, Shiga Y, Maruyama Y. A study of anemia and life activity in the elderly. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi,* 1994; 31(1): 60-5.
101. Geerts WH, Pineo GF, Helt JA, et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest,* 2004; 126: 338S-400S.
102. Jiménez D, Escobar C, Martí D, et al. Association of anaemia and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2009 Jul;102(1):153-8.

# ÖZGEÇMİŞ

## 1. Bireysel bilgiler

**Ad-Soyad:** Berat Kaçmaz

**Doğum yeri ve tarihi:** Üsküdar, 13 / 04 / 1987

**Medeni durumu:** Evli

**İletişim adresi ve telefonu:** Pamuklar Mahallesi Bağcılar Sokak No:7 / 24  
Yenimahalle / ANKARA, 0533 814 3620

**Yabancı dili:** İngilizce

## 2. Eğitim:

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları AD. Uzmanlık eğitimi-Ankara, 2014-2018

Gülhane Askeri Tıp Fakültesi-Ankara, 2011

Haydarpaşa Lisesi-İstanbul, 2005

Hezarfen Ahmet Çelebi İlköğretim Okulu-İstanbul, 2001

## 3. Mesleki Deneyimi

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları AD. 2014-halen  
10. Motorlu Piyade Tugayı 3. Tabur Karargah Bölüğü Sıhhiye Takım

Komutanlığı Tatvan, BİTLİS 2012-2014

Kosova Türk Temsil Heyet Başkanlığı revir doktorluğu 2013

## 4. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Toraks Derneği (TTD)

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği (ASYOD)

## 5. Bilimsel Etkinlikleri

TÜSAD 38. Ulusal Kongresi, İZMİR 2016

TTD 17. Kış Okulu, Antalya 2017





T.C.  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926

Konu :

**ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

TOPLANTI TARİHİ : 27 ŞUBAT 2018 SALI  
TOPLANTI NO : 2018/3  
PROJE/ KARAR NO : 18/51 (Değerlendirilme Tarihi: 27.02.2018)

Üniversitemiz Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında görevli Doç. Dr. Cantürk TAŞÇI'nın sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Berat KAÇMAZ'ın tıpta uzmanlık tezi olan 18/51 kayıt numaralı, **"Pulmoner Tromboemboli Olgularımızın Hematolojik Parametrelerinin, Risk Faktörleri ve Hiperkoagülabilité ile İlişkinin Retrospektif Değerlendirilmesi"** başlıklı proje önerisi, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

**BAŞKAN**

Ahmet COŞAR  
Prof. Dr.

**ÜYE**

Ayhan KILIÇ  
Prof. Dr.

**ÜYE**

Alper GÖZÜBÜYÜK  
Prof. Dr.

**ÜYE**

Levent KENAR  
Prof. Dr.

**ÜYE**

Cumhur SİPAHI  
Prof. Dr.

**ÜYE**

Cumhur AYDIN  
Prof. Dr.

**ÜYE**

Cemal Nuri ERÇİN  
Prof. Dr.

**ÜYE**

Kazım Emre KARAŞAHİN  
Prof. Dr.

**ÜYE**

Myrat ÇELİK  
Doç. Dr.

**ÜYE**

Ceyhan ALTUN  
Doç. Dr.

**ÜYE**

Dilek YILDIZ  
Doç. Dr.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu  
Etlik-Ankara  
Telefon: 0 (312) 304 6190