



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**ACİL SERVİSTE PULMONER EMBOLİ TANISI ALAN  
HASTALARIN RİSK FAKTÖRLERİNİN RETROSPEKTİF  
ANALİZİ**

**DR. İSMAİL CİHAN MUTLU**

**ACİL TIP PROGRAMI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA  
2017**



**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**ACİL SERVİSTE PULMONER EMBOLİ TANISI ALAN  
HASTALARIN RİSK FAKTÖRLERİNİN RETROSPEKTİF  
ANALİZİ**

**DR. İSMAİL CİHAN MUTLU**

**ACİL TIP PROGRAMI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. MEHMET ERYILMAZ**

**ANKARA  
2017**



## TEŞEKKÜR

Acil Tıp Uzmanlığı eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bu zor yolculuğu tamamlamamda büyük emekleri olan, uzmanlık tezimin hazırlanması aşamasında bana gösterdiği sabır ve katkıları için değerli Anabilim Dalı Başkanımız ve danışman hocam Prof. Dr. Mehmet ERYILMAZ' a,

Acil servisin yoğun ve yorucu temposunda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, tüm acil personeline,

Varlıkları bana armağan olan, yanımda olmalarından huzur duyduğum, uzmanlık eğitimim en zor zamanlarında bile verdikleri moral ve destek ile bugünlere gelmemi sağlayan eşim Damla Altıntaş MUTLU' ya, oğlum Cihan Yaman MUTLU' ya ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. İsmail Cihan MUTLU

## ÖZET

**Amaç:** Pulmoner emboli nonspesifik belirti ve bulguları nedeni ile tanısı zor konan ve sık atlanan ancak önlenemez bir hastalıktır. Hekimi tanıya götüreceği birinci etken hekimin hasta kliniğini değerlendirip şüphe etmesi ve risk altındaki hasta grubunu iyi bilmesidir. Bu çalışmada acil serviste pulmoner emboli tanısı alan hastaların risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Bu çalışma acil servisimize 01.01.2012 ve 31.12.2016 tarihleri arasında başvurmuş, PTE ön tanısı ile Pulmoner BT Angiyografi tetkiki yapılmış toplam 295 olgunun retrospektif olarak incelenmesi şeklinde yapılmıştır. Her olgunun yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, cerrahi operasyonları, alt ekstremitte kırıkları, spinal kord yaralanmaları, immobilizasyon öyküsü, son 1 yıl içinde aktif kanser varlığı, Konjestif kalp yetmezliği, myokard infarktüsü, inme, diabetes mellitus, KOAH, hipertansiyon gibi kazanılmış risk faktörleri ve genetik risk faktörleri tarandı ve kaydedildi. Wells ve Revize Geneva skorları hesaplandı. Olgulara ait sonuçlar istatistiksel olarak SPSS 20.0 ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 295 hastadan 184'ünde (%62,4) BT Angiyografi ile PTE tespit edilirken, 111 olguda (%37,6) PTE tespit edilemedi. Olguların yaş aralığı 21-92 ve yaş ortalaması 59,25±19,984 (%95 CI 56,96-61,55) tespit edildi. Olguların 156'sı (%52,9) erkek, 139'u (%47,1) kadındı. PTE saptanan grubunun risk faktörleri dağılımı 91'inde (%49,4) ≥65 Yaş, 31'inde (%16,8) immobilizasyon, 38'inde (%20,6) cerrahi operasyon, 41'inde (%22,2) malignite, 30'unda (%16,3) DVT, 22'sinde (%11,9) KKY, 6'sında (%3,2) SVO, 28'inde (%5,2) KOAH, 21'inde (%11,4) AF, 64'ünde (%34,7) HT, 23'ünde (%12,5) DM ve 45'inde (%24,4) genetik risk faktörü olarak tespit edildi. Risk faktörlerinden malignite (p=0,001), cerrahi operasyon (p=0,021), immobilizasyon (p=0,018), DVT (p=0,005), KKY (p=0,011) ve HT (p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu risk faktörlerinin PTE gelişmesinde etkili olup olmadığının araştırılmasında yaş (p=0,049 OR=1,006), malignite (p=0,028 OR=1,713), cerrahi operasyon (p=0,012 OR=3,009), immobilizasyon (p=0,041 OR=1,390), DVT (p=0,023 OR=1,747), KKY (p=0,034 OR=1,618) ve HT (p=0,036 OR=1,601) olarak bulunmuştur. Wells ve Revize Geneva skorlama sisteminin tanılabilirliği karşılaştırıldığında AUC değeri Wells'te daha yüksek saptanmıştır (Wells AUC: 0,572, Geneva AUC: 0,490).

**Sonuç:** Çalışmamızda malignite, geçirilmiş cerrahi, immobilizasyon, DVT, KKY ve HT'nin PTE için güçlü risk faktörleri olduğu bulundu. Bu risk faktörlerinin Wells ve Geneva klinik skorlama sistemleri ile kullanılarak PTE'nin tanı koyma sürecini kolaylaştıracağı değerlendirilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Pulmoner emboli, Risk faktörleri, Wells, Revize Geneva

## İNGİLİZCE ÖZET

**Objective:** Pulmonary embolism is a preventable disease that is hard to diagnose because of its nonspecific signs and symptoms. The physician is the first factor that will lead to the diagnosis of the patient with clinical suspicion and knowing the groups at risk. In this study, we aimed to investigate the risk factors of patients who were diagnosed with pulmonary embolism in the emergency clinic.

**Methods:** This study was performed retrospectively in 295 patients who presented to our emergency department and received a PTE preliminary diagnosis between 01.01.2012-31.12.2016 and Pulmonary CT angiography were performed. Acquired and genetic risk factors such as demographic data such as age, sex and surgical operations, lower extremity injuries, spinal cord injuries, immobilization story, the presence of active cancer within the last 1 year, congestive heart failure, myocardial infarction, stroke, and diabetes mellitus were screened and recorded. Wells and Revised Geneva scores were calculated. The results of the cases were evaluated with SPSS 20.0 statistically.

**Findings:** PTE was detected by CT angiography in 184 (62.4%) of the 295 patients included in the study and PTE was not detected in 111 cases (37.6%). The age range of the cases was 21-92 and the mean age was  $59,25 \pm 19,984$  (95% CI 56,96-61,55). Of the cases, 156 (52.9%) were male and 139 (47.1%) were female. The risk factors of the PTE group were age  $\geq 65$  years in 91 (49.4%), immobilization in 31 (16.8%), surgical operations in 38 (20.6%), malignancies in 41 (22,2), DVT in 30 (16.3%), CHF in 22 (11.9%), CVE in 6 (3.2%), COPD in 28 (5,2%), AF in 21 (11,4%), HT in 64 (34,7%), DM in 23 (12,5%) and genetic risk factors in 45 (24,4%). Of the risk factors malignancy ( $p = 0.001$ ), surgical operation ( $p = 0.021$ ), immobilization ( $p = 0.018$ ), DVT ( $p=0.005$ ), CHF ( $p = 0.011$ ) and HT ( $p=0,001$ ) was found to be statistically significant. Assessment of these factors for the development of PTE revealed age to be ( $p=0,049$  OR=1,006), malignancy to be ( $p = 0,028$  OR = 1,713), surgical operation to be ( $p = 0,012$  OR = 3,009), immobilization to be ( $p = 0,041$  OR = 1,390), DVT to be ( $p = 0,023$  OR = 1,747), CHF to be ( $p = 0,034$  OR = 1,618) and HT to be ( $p = 0,036$  OR = 1,601). When the diagnostic value of the Wells and Revised Geneva scoring system were compared, the AUC value was higher in Wells (Wells AUC: 0,572, Geneva AUC: 0,490).

**Results:** Our study found that malignancy, past surgery, immobilization, DVT, CHF and HT were strong risk factors for PTE. It was assessed that these risk factors would facilitate the diagnosis of PTE when they are combined with Wells and Geneva clinical scoring systems.

**Key words:** Pulmoary Embolism, Risk Factors, Wells , Revised Geneva

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
TEŞEKKÜRLER .....	iv
ÖZET .....	v
SUMMARY .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	ix
ŞEKİLLER .....	xi
TABLolar.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Tanım .....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3.Patofizyoloji.....	5
2.4.Risk Faktörleri.....	8
2.5.Klinik Bulgular Ve Fizik Muayene .....	14
2.6.PTE' de Klinik Olasılık Belirlenmesi.....	17
2.7.PTE' de Tanı ve Yöntemleri .....	20
2.7.1.Klinik Sınıflamalara Göre Tanı Algoritmaları .....	20
2.7.2.Tanısai Testler .....	23
2.7.2.1.Laboratuar Testleri .....	23
2.7.2.1.1.Kan Gazı .....	23
2.7.2.1.2.D-Dimer .....	23
2.7.2.1.3.Troponin .....	24
2.7.2.2.Elektrokardiyografi .....	26
2.7.2.3.Ekokardiyografi .....	28
2.7.2.4.Görüntüleme Yöntemleri .....	29
2.7.2.4.1.Akciğer Grafisi .....	29
2.7.2.4.2.Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi .....	29
2.7.2.4.3.Pulmoner Angiyografi .....	30
2.7.2.4.4.Spiral BT Angiyografi .....	31
2.7.2.4.5.Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi .....	32
2.7.2.4.6.Magnetik Rezonans Angiyografi .....	32

2.8.Tedavi.....	33
2.8.1.Tedavide Yaklaşım.....	33
2.9.2.Medikal Tedavi .....	37
2.9.2.1.Antikoagölan Tedavi .....	37
2.9.2.1.1.Standart Heparin .....	37
2.9.2.1.2.Düşük Molekül Ağırlıklı Hepariler .....	38
2.9.2.1.3.Fondaparinux .....	38
2.9.2.1.4.K vitamini antagonistleri .....	38
2.9.2.1.5.Yeni Oral Antikoagölanlar .....	40
2.9.2.2.Trombolitik Tedavi .....	41
2.9.3.Cerrahi Tedavi .....	43
2.9.3.1.Cerrahi Embolektomi .....	43
2.9.3.2.Perkütan Kateter ile Girişimsel Tedavi .....	43
2.9.3.3.Venöz filtreler .....	44
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	45
4.BULGULAR.....	48
5.TARTIŞMA.....	60
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	69
7.KAYNAKLAR .....	71



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>AKS</b>	: Akut Koroner Sendrom
<b>AF</b>	: Atrial Fibrilasyon
<b>aFH</b>	: Anfraksiyone Heparin
<b>APC</b>	: Aktive Protein C
<b>APC-R</b>	: Aktive Protein C Rezistansı (Faktör V Leiden Mutasyonu)
<b>aPTT</b>	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
<b>ASOS</b>	: Askeri Sağlık Otomasyon Sistemi
<b>BTA</b>	: Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
<b>DD</b>	: D-Dimer
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>DMAH</b>	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
<b>DSA</b>	: Digital Subtraction Angiography
<b>DVT</b>	: Derin Ven Trombozu
<b>EF</b>	: Ejeksiyon Fraksiyon
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>ELISA</b>	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
<b>ESC</b>	: European Society of Cardiology
<b>HBYS</b>	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
<b>ICOPER</b>	: International Cooperative Pulmonary Embolism Registry
<b>INR</b>	: International Normalisation Ratio
<b>İV</b>	: İntra Venöz
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
<b>KKY</b>	: Konjestif Kalp Yetmezliği
<b>KVA</b>	: K Vitamini Antagonistleri
<b>KVU</b>	: Kompresyon Venöz Ultrasonografi

<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>PAI-1</b>	: Plasinojen Aktivatör İnhibitörü-1
<b>PESI</b>	: Pulmonary Embolism Sevirity İndex
<b>PIOPED</b>	: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
<b>PTE</b>	: Pulmoner Tromboemboli
<b>PTZ</b>	: Protrombin Zamanı
<b>ROC</b>	: Receiver Operating Characteristics
<b>rt-PA</b>	: Rekombinan Doku Plazminojen Aktivatörü
<b>SH</b>	: Standart Heparin
<b>SK</b>	: Streptokinaz
<b>SPSS</b>	: Statistical Package For The Social Sciences
<b>SSRI</b>	: Selektif Seratonin Reuptake İnhibitörleri
<b>SVO</b>	: Serebro Vasküler Olay
<b>UK</b>	: Ürokinaz
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VKİ</b>	: Vena Kava İnfierior
<b>VTE</b>	: Venöz Tromboemboli
<b>V/Q</b>	: Ventilasyon /Perfüzyon
<b>vWF</b>	: Von Willebrand Faktör
<b>YOAK</b>	: Yeni Oral Antikoagülanlar
<b>μ</b>	: Mikro
<b>≥</b>	: Büyük Eşit
<b>&gt;</b>	: Büyüktür
<b>&lt;</b>	: Küçüktür
<b>IU</b>	: International Unit
<b>Mg</b>	: Miligram
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>L</b>	: Litre
<b>ml</b>	: Mililitre

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1. PTE' nin EKG bulguları; S1 Q3 T3 patterni	26
2. PTE' nin EKG bulguları; Anterior (V1-4) ve inferior (II, III, aVF) derivasyonlarda eş zamanlı T dalga inversiyonları.	26
3. Yıllara Göre Hasta Dağılımı	47
4. Yıllara Göre Mevsimsel Hasta Dağılımı	47
5. Wells ve Geneva Klinik Skorlamasının ROC Eğrisi ile Karşılaştırılması	54

## TABLULAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
1. Venöz tromboembolizm risk faktörleri	9
2. Kalıtsal trombofili düşünülmesi gerekenler hastalar	13
3. Ülkemizdeki kalıtsal risk faktörlerinin sağlıklı toplumda ve hasta gruplarındaki oranları	13
4. Pulmoner tromboembolide semptom ve klinik bulgular	15
5. Wells (Canadian) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması	18
6. Revize Geneva pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması	19
7. Şok ya da Hipotansiyonun eşlik ettiği yüksek olasılıklı PTE şüphesi olan hastada tanı algoritması	21
8. Şok ya da hipotansiyon olmayan düşük-orta olasılıklı PTE şüphesi olan hastada PTE tanı algoritması	22
9. PTE' li hastalarda saptanabilen EKG bulguları	25
10. PESI ( Pulmonary embolism severity index ) skorlaması	33
11. PTE'de tedavi yaklaşımı	35
12. Varfarin ile birlikte kullanılmaması gereken ilaçlar	38
13. Koagülasyonu etkileyen bitkiler	39
14. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları	41
15. Bireylerin Cinsiyetlerine Göre Dağılımı	46
16. Bireylerin Yaşlarına Göre Dağılımı	46
17. Bireylerin Tanılarına Göre Dağılımı	47

18.	Olguların Cinsiyet ve Tanılarına Göre Yaşlarının Dağılımı	48
19.	Olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı	48
20.	PE(+) ve PE (-) hasta gruplarında risk faktörlerinin karşılaştırılması	49
21.	PTE (+) olan grupta risk faktörlerinin dağılımı	50
22.	PTE (+) olan grupta cerrahi operasyonların dağılımı	51
23.	PTE (+) olan grupta malignite tipleri dağılımı	51
24.	Bireylerin Gen Mutasyon Dağılımı	52
25.	Olguların Yaşına Göre Risk Faktörü Sayısının Değerlendirilmesi	52
26.	Olguların Cinsiyetine Göre Risk Faktörü Sayısının Değerlendirilmesi	53
27.	Wells ve Revize Geneva Klinik Skorlamalarının PTE'yi Tanıma Başarısı	54
28.	Olguların Wells ve Geneva Klinik Skorlama Sistemlerinin Karşılaştırılması	55
29.	PTE(+) Bireylerde Wells ve Geneva Klinik Skorlama Sistemlerinin Karşılaştırılması	56
30.	PE(-) Bireylerde Wells ve Geneva Klinik Skorlama Sistemlerinin Karşılaştırılması	57
31.	PTE (+) Olgularda Wells ve Geneva Klinik Skorlama Sistemlerinde Olasılık gruplarına göre risk faktörlerinin dağılımı	58
32.	Hosmer and Lemeshow Test ile modelin uygunluğu	58
33.	Risk Faktörlerine Göre Hastalarda PTE Gelişiminin Değerlendirilmesi	59

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboembolizm (PTE) pulmoner arter veya dallarının venöz sistemde oluşan pıhtı (trombüs) tarafından tıkanarak kan akımının engellenmesidir. Genellikle derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Sıklıkla DVT ve PTE birliktelik gösterir (1-2). Bu nedenle DVT ve PTE' nin birlikte olması durumu venöz tromboembolizm (VTE) terimi ile ifade edilir (1). Venöz tromboembolizmin (VTE) yıllık ortalama insidansı 23-269/100.000 arasındadır (3,4). En sık görülen kardiyovasküler hastalıklar içinde 3.sırada yer almaktadır.

PTE nonspesifik belirti ve bulguları nedeni ile tanısı zor konan ve sık atlanan ancak önlenebilir bir hastalıktır. Hastalarının 2/3'ünde doğru tanı konulamadığı, bu hastalarda mortalite oranının % 25-30'a kadar ulaşabildiği bildirilmektedir (12). Her ne kadar mortalitesi yüksek bir hastalık olsa da tanı doğru olarak konulup, uygun ve erken tedavi yapılan olgularda ise mortalitenin %2-8'e kadar düştüğü bildirilmiştir (14). Mortalitenin yüksek olmasının bir nedeni de tanı koyma sürecisini uzun sürmesidir. Tanıyı kanıtlayan ve kesin olarak ekarte eden invaziv olmayan bir tanı yöntemi henüz geliştirilmemiştir. Elektrokardografi (EKG), Ekokardiografi (EKO), Doppler USG, Akciğer grafisi gibi invaziv olmayan testler kolay uygulanmakla beraber ayırıcı tanıda oldukça yararlıdır fakat Kesin tanı koymada ve tanıyı ekarte ettirmede yeterli değildirler. Güncel çalışmalarda tanıda altın standart test Pulmoner Anjiografi olduğu bildirilmektedir. Ancak Pulmoner Anjiografi pahalı bir yöntemdir, her merkezde bulunmamakla birlikte invaziv olması, maruz kalınan radyasyon miktarı, kullanılan kontrast maddeye bağlı alerjik reaksiyon ve böbrek hasarı riski nedeni ile de her hastaya uygulanamamaktadır. Bu durumda hekimi tanıya götüreceği birinci etken hekimin hasta kliniğini değerlendirip şüphe etmesi ve risk altındaki hasta grubunu iyi bilmesidir. Ayrıca önlenebilir bir hastalık olması nedeni ile de hastalığın tanı ve tedavisi kadar risk altındaki bireylerin korunması da son derece önemlidir.

Pulmoner emboli kuşkusunu olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak (Wells skorlaması, modifiye Geneva skorlaması) klinik olarak düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak sınıflandırmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; “1- Damar endotel hasarı, 2- Hiperkoagülabilite, 3- Staz” olarak, 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır. VTE olgularının %75’inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel risk faktörleri ve kalıtsal risk faktörleri saptanır (6). Herhangi bir risk faktörü saptanamayan olgularda gizli kanser ve trombofili ihtimali daha yüksektir. VTE’nin doğası ile ilgili ilk çalışmalar 1960’larda ortopedik cerrahi operasyonlar üzerinde yapılmıştır. Kakkar ve arkadaşları tarafından 1969’ da yapılan bir çalışmada VTE’ nin cerrahi operasyon sırasında % 30 hastada başladığı, 1-3 gün arasında çoğunda ortadan kalktığı fakat % 25’ lik hasta grubunda proksimal DVT ve PTE geliştiği rapor edildi (7). Bu çalışma ile beraber cerrahi geçiren kişilerde DVT sıklığının genel popülasyona göre arttığı tespit edilmesi ile Cerrahi–VTE ilişkisi ortaya konmuştur. Operasyon sonrası antitrombotik profilaksisinin VTE gelişmesini belirgin derecede azalttığı, uzun dönemde ise VTE sıklığını düşürdüğü gösterilmiştir (8-12). Bu çalışmanın ardından VTE’nin doğası hakkında bilgiler daha da gelişmiştir (8,13-15). Teknolojinin gelişmesi tanı olanaklarının artması Kanser-VTE ilişkisinin ortaya konmuştur. Yapılan genetik çalışmalar neticesinde ise bugün iyi bilinen Antitrombin III eksikliği, Protein C eksikliği, protein S eksikliği, Aktive Protein C rezistansı/Faktör V leiden, Faktör VIII artışı, Antikardiyolipin antikoları, Faktör VII eksikliği, Plazminojen eksikliği gibi genetik defektler tespit edilerek hiperkoagülabiliteye sebep oldukları belirlenmiştir ve VTE’nin kalıtsal risk faktörleri olarak kabul edilmiştir.

Avrupa kardioloji cemiyeti tarafından ilk kez 2008 yılında Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Klavuzu yayınlanmıştır. VTE’nin risk faktörleri detaylı bir şekilde ortaya konmuştur. 2014 yılında Avrupa kardioloji cemiyeti tarafından güncellenmiş olan pulmoner emboli klavuzunda önceden kabul edilen risk faktörlerine ek olarak son üç ay içerisinde kalp yetersizliği veya atriyum fibrilasyonu nedeniyle hastanede yatış ve miyokart enfarktüsü, kalp

ile ilgili risk faktörleri olarak listeye girmiştir. Ayrıca, diyabetes mellitus, hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, kan transfüzyonları, eritropoezisi uyarıcı ajanlar, in vitro fertilizasyon, enfeksiyonlar, enflamatuvar bağırsak hastalığının da yatkınlık yaratan durumlar listesine eklendiği görülmektedir. Sosyoekonomik faktörlerden eğitim durumunun, evli ya da bekar olmanın ve bazı meslek gruplarının da VTE gelişme riskini arttırdığına ilişkin çalışmalar yayınlanmıştır (16). Her geçen gün gelişen teknoloji ve tanı imkanlarının artmasına karşın PTE nedeni ile hastanede ölüm oranlarında artış olmaktadır. Bunun sebebi olarak klinik riskleri yüksek olan hastaların mevcut eşlik eden hastalıkları nedeni ile VTE kliniğinin maskelenmesi, tanı ve tedavideki gecikmeler olarak gösterilmektedir. Bu durumun üstesinden ancak risk faktörü olan hastalara hastanede kaldıkları süre boyunca yapılması uygun mekanik ve farmakolojik koruyucu tedavi ile gelinebilecektir. Türkiye’de hastanede yatmakta olup, ağır ve orta düzeyde VTE klinik riskleri taşıdığı belirlenen hastaların, %61’inde koruyucu tedavi ihmal edilmektedir (17). VTE ile ilgili Avrupa ve ABD kaynaklı risk faktörlerinin ortaya konduğu çalışmalar bulunmaktadır. Ülkemizde de VTE’ nin risk faktörlerinin ortaya konduğu çalışmalara ihtiyaç vardır

Bu çalışma ile acil servisimize başvurup pulmoner emboli tanısı alan hastaların literatürde yer alan risk faktörlerini retrospektif olarak değerlendirerek, vakalarımızdaki pozitiflik oranını belirlemek ve literatürde yer alan bilgiler ile karşılaştırarak PTE’ nin tanı sürecini kolaylaştırabileceğimizi ve sürecin başarısını arttırabileceğimizi öngörüyoruz.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Tanım**

Pulmoner tromboembolizm (PTE), pulmoner arter ve/veya dallarının trombüs veya trombüs dışı maddeler (yağ, hava, septik materyal, tümör hücresi, amniyotik sıvı gibi ) ile değişik seviye ve derecede tıkanmasıyla



ortaya çıkan klinik duruma denir. Sıklıkla DVT ve PTE birliktelik gösterir (1-2). Bu nedenle DVT ve PTE' nin birlikte olması durumu venöz tromboembolizm (VTE) terimi ile ifade edilir (1).

## 2.2.Epidemiyoloji

VTE' nin insidansı ile ilgili ülkemizde yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. Birçok ülkeden farklı insidans verilerine rastlamak mümkündür. ABD verilerine göre VTE' nin yıllık insidansı 100-200 / 100.000 arasında değişmektedir. ABD'de ortalama VTE insidansı, beyazlar arasında yıllık 100000 kişi başına 108 olup, Siyahlar arasında benzer veya daha yüksek oranda görülmektedir. ABD' de en sık görülen kardiyovasküler hastalıklar içinde 3.sırada yer almaktadır. İskandinavya'da (Danimarka, Norveç, İsveç) yıllık insidans 160-180/100000 arasında olduğu rapor edilmiştir. Avrupa kalp cemiyetinin 2015 yılı verilerine göre VTE' nin yıllık ortalama insidansı 23-269/100.000 arasındadır (1-2). Tüm dünyada mevcut VTE insidansının belirtilenlerden daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Bunun sebebi olarak klinik olarak semptom vermeden ve tanı konulamadan kaybedilen olgular olduğu tahmin edilmektedir. Çalışmalara bakıldığında VTE insidansının son 25 yılda önemli ölçüde değişmediği görülmüştür. Buna karşılık, klinik belirti vermeyen ya da tanı konulamayan vakaları içermesi nedeniyle otopsi verilerine dayanan çalışmalarda insidans oranı daha yüksek bulunmuştur (2). VTE insidansında cinsiyet, yaş, etnisite, genetik, sigara ve mevsimsel değişiklikler belirleyici rol oynamaktadır. PTE, nüks, posttrombotik sendrom ve antikoagülan tedaviye bağlı major kanama gibi morbiditeleri de içeren mortal seyirli bir hastalıktır. Amerika da her yıl yaklaşık 4 milyon cerrahi, 8 milyon dahili patolojiye sahip hasta orta ve yüksek riskli VTE nedeniyle hospitalize edilmektedir. (18). Büyük Britanyada 2013-2014 arası bir yılda 47.594 PTE vakası bildirilmiştir (19). PTE'nin mortalitesi tedavi edilmemiş olgularda yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e kadar düşer. Avrupa ve Kuzey Amerika'da yedi ülke, 52 hastaneden toplam 2454 akut PTE tanılı hastaların kayıtlarının incelendiği ICOPER

çalışmasında, 3 aylık mortalite oranı %17,4 olup, mortalite ile ilişkili en önemli prognostik faktörler ise; >70 yaş, kanser, konjestif kalp yetmezliği, KOAH, sistemik arteriyel hipertansiyon, takipne, ve ekokardiyografide sağ ventriküler hipokinezi saptanması olarak sıralanmıştır (18).

### **2.3.Patofizyoloji**

Hemostaz; kanın damarlar içinde akışkanlığını korunması ve damar hasarından sonra kanamanın durdurulabilmesi için gerçekleşen pıhtılaşma sürecindeki fizyolojik sistemin tümüne denir. Bu fizyolojik sistemde damar endotel hücreleri, doku faktörü, trombositler, von Willebrand faktör(vWF), pıhtılaşma proteinleri, fibrinolitik sistem ve antikoagülan proteinler yer almaktadır (20). Hemostatik sistem elemanları, doku hasarına ani yanıt oluşturur, hasarı lokalize eder, damarda ki hasarlı bölgeyi tıkayarak kanın damar dışına akışını engeller ve damar bütünlüğünü yeniden sağlar. Hemostazı sağlamak için hemostatik sistem elemanları denge halinde olmalıdır, dengenin bozulması anormal tromboz veya kanama ile sonuçlanarak insan sağlığında hayati tehlike oluşturur (21).

Damar içi pıhtılaşmaya sebep olan faktörler 1- Damar endotel hasarı, 2-Hiperkoagülabilité, 3- Staz” olarak 3 ana başlık altında tanımlanmıştır. Günümüzde bu faktörlere “azalmış fibrinolitik aktivite” nin de eklenmesi gerektiğini belirtilen çalışmalar bulunmaktadır (6).

Kan normalde damar içerisinde laminar akım ile ilerlemektedir. Kanın hücresel elemanları(eritrosit, lökosit) ortadan, trombositler onun dışından, plazma ise en dıştan akar; böylece hücrelerin damar duvarıyla teması minimum hale getirilir ve pıhtılaşma sisteminin aktifleşmesi engellenir (20). Venöz trombüs gelişimde en önemli faktör stazdır. Laminar akımın bozulması ile oluşan staz ve türbülant akım trombositlerin endotele temasını sağlayarak endotel hücrelerin aktive olmasını sağlar. Buna karşın pıhtılaşma

faktörlerinin bölgeye geç ulaşmasına neden olarak da trombüs oluşumunu mümkün kılmaktadır.

Damar endotel tabakası fiziksel bariyer oluşturmasının yanında bazı vazoaaktif bileşikleri ( Adenozin, Angiotensin I ve II, prostaglandin vb.) metabolize eder. Damar duvarına antitrombojenik özellik kazandırır. Vasküler tonusu ve permeabiliteyi, vasküler büyüme ve yeniden yapılandırmayı etkileyen parankim ve otokrin faktörler salıvererek vasküler hemostazda önemli rol oynar (22). Damar endotel hasarı nedeni ile endotel disfonksiyonu geliştiğinde Nitrik oksit (NO) sekresyonunda azalma meydana gelir. Böylece trombositlerin aktivasyonunun, adezyon ve agregasyonunun inhibisyonu ortadan kalkar. Vazokonstriktör mediatörlerin (tromboksan A<sub>2</sub>,endotelin-1 gibi) sekresyonun artması sonucu endotele bağlı vazodilasyonun bozulur. Plasinojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) seviyelerinin artmasına neden olur. Tüm bu olaylar damar içi pıhtılaşmaya neden olarak trombüs eğilimini arttırmaktadır (22,23).

Koagülasyon kaskadı aktivatör ve inhibitörlerle çok sıkı denetlenen bir sistemdir. Bir yandan reaksiyonlar devam ederken, pıhtılaşmayı sadece gerekli bölgeye sınırlamak için doğal koagülasyon inhibitörleri devreye girer. Fibrinolitik sistem hemostaz sürecinde en az pıhtılaşma sistemi kadar önemli diğer bir sistemdir. Bu sistemdeki ortaya çıkan aksaklık hiperkoagülabileteye neden olmaktadır. Hiperkoagülabilete yaratan kalıtsal nedenlerden; Antitrombin III, protein C, protein S eksiklikleri ilk bulunanlardandır (24). Plazmin, fibrini parçalayarak, pıhtının sınırlanmasını sağlar. Antitrombin, protein C ve protein S koagülasyon faktörlerinin fizyolojik inhibitörleridir. Antitrombin III; trombinin ve Faktör IX, X, XI, XII numaralı koagülasyon faktörlerinin aktif formlarının ve prekallikrein gibi serin proteazlarının inhibe edilmesini sağlayan plazma inaktivatörüdür. Prokoagülan faktörleri inhibe edici etkisi sebebiyle antikoagülan bir faktör olarak fonksiyon görür. Protein C ve S Faktör Va ve Faktör VIIIa'yı inaktive ederek etki gösterirler. Homosistin, metionin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Genetik olarak, sistationin  $\beta$ -sentaz ve metilentetrahidrofolat redüktaz

eksikliklerinde hiperhomosistinemi görülür. Bu durum arteryel ve venöz tromboz riskini yükseltir (25,26). Diğer ve önemli kalıtsal bozukluklar gen nükleotid 20210'da guanin yerine adenin (G20210A) geçmesiyle protrombin nokta mutasyonu ve Faktör V geni nükleotid 1691'de guaninin yerine adenin geçerek, Faktör V protein residue 506'da arginin, glutaminle (Arg506Gln) yer değiştirdiği için gelişen aktive protein C (APC) rezistansıdır. Nükleotid 20210'da guanin yerine adenin geçerek (G20210A) heterozigot veya homozigot protrombin nokta mutasyonuna neden olur.

Damar içi oluşan trombüs tıkanıklığa neden olabileceği gibi trombüsten kopan parçalar dolaşım sistemi içinde başka bölgelere de giderek emboliye neden olabilir. PTE primer bir hastalık değildir. Venöz sistemde oluşmuş bir trombüsün pulmoner arter ve/veya dallarında tıkanıklık oluşturmasıyla meydana gelir. Pte'ye neden olan trombüslerin %90'dan fazlası bacak derin venlerinden kaynaklanmaktadır (27). Daha az sıklıkla İliofemoral, pelvik venler, sağ atrium ve sağ ventrikülden de tromboemboli gelişebilmektedir. Trombüs materyalinin pulmoner arter sistemine ulaşarak PTE oluşturması sonucu tutulan pulmoner arter seviyesi, oluşan tıkanıklığın yüzdesi, PE öncesi kardiyopulmoner kapasiteye göre değişik fizyolojik ve kinetik etkiler ortaya çıkmaktadır. Bilinen kardiyopulmoner hastalık öyküsü olmayan genç hastalarda ana pulmoner arterde oluşan tıkanıklık %30'u geçene kadar klinik belirti ortaya çıkmayabilir (28). Akut PTE'de akciğerin hem ventilasyonu hem de perfüzyonu etkilenir. Pulmoner arteryel yatağın %30-50'sini etkileyen tıkanıklıklarda pulmoner arter basıncı yükselir. Pulmoner arter basıncında ki ani artış ile sağ ventrikül ard yükünde ve ventrikül içi basıncında yükselme meydana getirir. Artan volüm nedeni ile sağ ventrikül duvar gerilimi ve miyokardın O<sub>2</sub> ihtiyacı artması miyokard iskemisi ile sonuçlanarak sağ ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonu meydana getirir (29). Ayrıca duvar gerilimi nörohumoral aktivasyonu tetikleyerek inotropik ve kronotropik etkiler ile sağ ventrikülün kasılma süresini uzatır böylece her iki ventrikülün kasılmasında senkronizasyon kaybı yaşanır ve sağ dal bloğuna sebep olur. Miyokard iskmisi sonrası troponin ve B tipi natriüretik peptid salınımı olur, bu maddelerin düzeyinin artması sağ

kalp yetmezliğinin göstergesidir. Sađ ventrikül dilate olurken interventriküler septum sol ventriküle doğru kayar. Bu iki durum sađ ventrikül outputta dūřmeye dolayısıyla sol ventrikülün diyastolik dolumunda azalmaya sebep olur. Sol ventrikül yeterli kan dolumuna ulaşamadığından kardiyak output dūřmeye başlayarak sistemik hipotansiyon gelişir. Sistemik hipotansiyon sađ kalp preload'unun daha da azalmasına neden olur. PTE'de ki taşikardinin sebebi bu mekanizmadır (30). Artık bu olaylar bir dōngü halini alır geri dōndürülemez safhaya ulaştığında kardiyogenik řok ve ardından ölüm meydana gelir.

PTE'de tıkanan damarın distalinde kalan akciğer dokularının perfüzyonunun bozulması surfaktan sentezini azaltır. Bu durum alveolar atelektazi, hemoroji ve ödeme yol açar. Bu klinik tabloya pulmoner enfarkt denir (31). Ayrıca bu durum dokularda pulmoner vasküler direncin artmasına neden olur. Buna ilaveten perfüzyonu normal olan akciğer dokularında artan pulmoner vasküler direnç ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesinin bozulmasıyla sonuçlanır (32). Bozulan V/Q sonucu hipokseminin de katkısıyla hiperventilasyon meydana gelir. Hem hiperventilasyon hem de V/Q bozukluğu alveolar hipokapniye yol açar.

#### **2.4.Risk faktörleri**

Alman patolog Rudolf Virchow tarafından 1856 yılında damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler, damar endotel hasarı, hiperkoagülabilité ve staz olmak üzere üç ana kategoride tanımlanmıştır. VTE olgularının %75'inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel risk faktörleri ve kalıtsal risk faktörleri saptanır (6)(Tablo1).

Tablo 1. Venöz tromboembolizm risk faktörleri

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

Tablo Türk Toraks Derneği, Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaşma Raporu 2015' ten alınmıştır.

İlk başlarda klinik önemi pek anlaşılamasa da 1960 yıllardan itibaren venöz tromboembolizm giderek dikkatleri üzerimize çekmeye başlamıştır. VTE'nin doğası ile ilgili ilk çalışmalar 1960'larda ortopedik cerrahi operasyonlar üzerinde yapılmıştır. Kakkar ve arkadaşları tarafından 1969' da yapılan bir çalışmada VTE' nin cerrahi operasyon sırasında % 30 hastada başladığı, 1-3 gün arasında çoğunda ortadan kalktığı fakat % 25' lik hasta grubunda proksimal DVT ve PTE geliştiğini rapor edilmiştir (7). 1990' lı yıllara kadar VTE, hastanede majör cerrahi sonrası bir komplikasyon olarak görülmüştür (33). Operasyon sonrası antitrombotik profilaksisinin VTE gelişmesini belirgin derecede azalttığı, uzun dönemde ise VTE sıklığını düşürdüğü gösterilmiştir (8-12). Son üç ay içerisinde geçirilen major cerrahi girişim VTE riskini belirgin

olarak attırmaktadır. Bu nedenle başlıca risk faktörlerinin arasındadır. Major cerrahiler içerisinde kalça kırıkları ve alt ekstremitte büyük eklem protez replasmanı operasyonları en çok risk oluşturan cerrahilerdir. Abdomeni-pelvik cerrahilerden, özellikle 30 dk' dan uzun genel anestezi gereken işlemler ve jinekolojik ve ürolojik malignite operasyonlarında risk belirgin artmaktadır. Bir diğer riskli operasyon ise koroner arter by-pass cerrahisidir. Atroskospik diz operasyonları VTE için minör risk faktörleri arasında yer almaktadır.

İmmobilizasyon VTE riskini arttırmaktadır. Gibb's ve arkadaşları otopside venöz tromboz tespit ettikleri % 15 hastanın ölüm öncesinde bir haftadan az yatak istirahatinde olduklarını tespit etmiştir (34). Cerrahi operasyonların immobilizasyona yol açarak emboli riskini arttırdığı iyi bilinse de, dahili hastalıklara bağlı immobilizasyon genelde göz ardı edilmektedir. Cerrahi servislerindeki hastaların % 40' ı, dahili servislerdekinin % 20' sinde VTE gelişmektedir (8). Sekiz saatten uzun süren durağan seyahatlerde VTE gelişme riski artmaktadır. 2001 yılında Scurr ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada > 8 saatten fazla durağan uçak yolculuğu sonrası % 10 hastada asemptomatik DVT tespit edilmiştir. Bu durumu "Ekonomi Klas Sendromu" olarak tarif edilmiştir. Uzun süren uçak yolculuklarında VTE için profilaksi önerilmemekle beraber, yolculuk esnasında bacak egzersizleri ve bol sıvı alımının yeterli olacağını belirtilmiştir (36).

Paralitik spinal kord yaralanmalarında üç ay içinde % 38 oranında DVT gelişmektedir. PTE sıklığı ise % 5'dir (51). Risk en çok 2 hafta içinde artmaktadır ve >3 ay sonrasında fatal PTE nadiren görülmektedir (37).

Malignite VTE ilişkisi iyi bilinmektedir. Trousseau sendromu gibi gezici tromboflebit tablosu kanser hücrelerinin neden olduğu koagülasyon bozulmasına bağlı oluşur. Kanser hastalarında %4-28 arasında VTE saptanır (38,39). VTE riskini en çok arttıran kanserler pankreas, mide, meme, mesane, uterin, renal ve akciğer kanserleridir. Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1,4-21,5 kat fazladır. İmmüsupresif ya da sitotoksik kemoterapi alan hastalarda risk daha da artar. Kemoterapinin erken döneminde risk daha yüksektir (40).

Gebelik sürecinde ve postpartum dönemde klinik olarak anlamlı VTE görülme sıklığı azdır (41). Bununla beraber gebelik süresince maternal ölümün en sık sebebi VTE'dir. Risk en yüksek 3. trimesterde olup postpartum 6. haftaya kadar devam eder. Carter ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada benzer yaştaki gebe ve gebe olmayan kadınlarda DVT insidansını benzer bulmuştur. Ancak gebelerde, postpartum 3. Aya kadar gebe olmayanlara göre risk 20 kat daha fazladır. Gebelerde sigara içimi, VTE ve trombofili geçmişi VTE riskini arttırmaktadır (42).

Doğurganlık çağındaki kadınlarda VTE için en sık görülen risk faktörü oral kontraseptif kullanımıdır (43). 1960 yıllarda oral östrojen bileşiği preparatları kullanımı yaygınlaşmıştır. Erken dönem raporlarında VTE insidansının genç ve sağlıklı kadınlarda oral kontraseptif kullanımı ile arttığı belirtilmiştir (44). 2002 yılında Lidegaard ve arkadaşlarının yaptığı 5 yıllık vaka-kontrol çalışmasında oral kontraseptiflerin VTE insidansının yıllık 1-3/10000 arttırdığı tespit edilmiştir. Gebelik VTE riskini 5 kat, düşük doz 3. Jenerasyon oral kontraseptifler 4 kat ve düşük doz 2. Jenerasyon oral kontraseptifler 3 kat artırır (45). Hormon replasman tedavisi ve modern oral kontraseptif (genellikle % 20-25 kadar östrojen içerirler) alan kadınlarda düşük biyolojik etkinliğe rağmen olmayanlara göre VTE riski 2-4 kat artmaktadır (45,46).

Birçok çalışma artan yaş ile yüksek VTE insidansının ilişkili olduğunu desteklemektedir. 40 yaşından büyük hastalarda gençlere göre VTE riski belirgin derecede artmaktadır. Her takip eden dekatta risk iki katına çıkmaktadır. Çocuklarda VTE nadir görülür (47). Yapılan çalışmalarda hospitalize edilen çocuklarda yıllık VTE insidansı 53-57/100 000, toplumda ise 1.4-4.9/100 000 tespit edilmiştir (48).

Obezite VTE riskini 2-3 kat artırır ve kilo arttıkça VTE olasılığı artar (50). Diabetes mellitus hastalarında da PTE riski yüksektir. Cushing sendromunda, hipertiroidi, mikroalbuminüri, multipl skleroz, romatoid artrit, ülseratif kolit, hipoalbuminemide riskin arttığı saptanmıştır (50).



İnme geçiren hastalarda DVT riski %30-80 bulunmuş-tur. PTE riski ise %10 kadardır. VTE oranı miyokard infarktüsü geçiren hastalarda %5-35, konjestif kalp yetersizliği (KKY) hastalarında %9-21 arasındadır. Ejeksiyon fraksiyonu düştükçe emboli riski artar (54). KOAH hastalarında, akut ataklarda %3,3-8,9 oranında PTE saptanmıştır.

Santral venöz kateter ya da transvenöz pacemaker uygulanan hastalarda üst ekstremitede DVT veya PTE gelişme riski artmıştır (55). Travmalı hastalarda PTE riski %0,13-1,5 olarak hesaplanmıştır. Bu hastalarda PTE riski genellikle 5-7. günler arasında daha yüksektir.

Kalıtsal risk faktörleri; Kalıtsal risk faktörlerinin tanımlanması oldukça yenidir. İlk kez 1965'te antitrombin eksikliğinin tromboza eğilim yarattığı gösterilmiştir. Ardından 1981'de protein C eksikliği, 1984'de protein S eksikliği tanımlanmıştır. Bu üç eksiklik, kalıtsal trombofililerin sadece %15' ini oluşturur (56). 1993'de Dahlback ve arkadaşlarının APC direncini ve 1994'de Bertina ve arkadaşlarının faktör V Leiden mutasyonunu tanımlamaları trombofilili ailelerin %50'sinde, trombozlu hastaların %20'sinde etiyolojinin aydınlatılmasını sağlamıştır. Ancak günümüzde halen kalıtsal trombofilili olduğu düşünülen vakaların %40-60'ında neden ortaya çıkarılamamaktadır (57). Tablo1'de genetik risk faktörü oluşturan durumlar verilmiştir.

Faktör V Leiden (APC-R) mutasyonu en sık rastlanan kalıtsal trombofilili nedenidir. Faktör V geninde 506. pozisyonda guanin yerine adenin gelmesiyle oluşan nokta mutasyonuyla ortaya çıkar. PTE ilk epizodundaki hastalarda APC-R prevalansı %15-40 arasındadır ve diğer kalıtsal trombofilili nedenlerinden oldukça yüksektir (57). Başlıca klinik bulgusu derin ven trombozu ve PTE'dir. Alışılmadık bölge trombozlarının sıklığını arttırdığı ve tekrarlayan gebelik kayıplarına yol açtığı bilinmekle birlikte, APC-R'nın tekrarlayan DVT-PTE ataklarından sorumlu olup olmadığı konusunda tartışmalı yayınlar mevcuttur. Heterozigot bireylerde risk 3-7 kat, homozigotlarda 50-100 kat artabilmektedir. Genellikle bu hastalarda kombine defektlerin olduğu ileri sürülmektedir (57).

Tablo-2. Kalıtsal trombofili düşünülmesi gerekenler hastalar

1-	40 yaşından önce ve nedeni açıklanamayan PTE atakları
2-	Beklenmedik bölgelerde tromboz gelişimi
3.	Tekrarlayıcı, gezici veya masif tromboz öyküsü
4.	Ailede PTE öyküsü
5.	Warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü
6.	Neonatal tromboz öyküsü

Tablo-3. Ülkemizdeki kalıtsal risk faktörlerinin sağlıklı toplumda ve hasta gruplarındaki oranları

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

DVT: Derin ven trombozu; PTE: Pulmoner tromboembolizm

Tablo Türk Toraks Derneği, Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaş Raporu 2015' ten alınmıştır.

Sosyo-ekonomik faktörlerin de emboli gelişiminde rol oynaması muhtemeldir. İsveç'te yapılan bir çalışmada, eğitim durumu daha kötü olanlarda, düşük gelir grubunda olanlarda, evli olmayanlarda ve bazı meslek gruplarında risk daha fazla görülmüştür. Depresyon VTE riskini artırırken, mutlu ve olumlu ruh halinin riski %40 azalttığına ilişkin veriler vardır (58,59).

## **2.5.Klinik bulgular ve fizik muayene**

Pulmoner emboli, spesifik olmayan belirti ve bulguları nedeni ile tanısı oldukça zor konan ve sık atlanan bir hastalıktır. PTE karşımıza asemptomatik çıkabilmekle beraber ani başlayan ölümlü sonuçlanan vakalar olarak da çıkabilmektedir. Tanı koymanın ilk ve en büyük adımı hastalıktan şüphe etmektir. Otopsi çalışmalarında olguların çoğunda ölüm öncesi PTE şüphesinin bulunmadığı belirtilmiştir (60). Klinik semptom ve bulgular; embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmemesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmamasına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilir. En yaygın semptomlar; dispne, plöretik göğüs ağrısı, öksürük, senkop ve hemoptizidir (61). En sık görülen fizik muayene bulguları ise; takipne, Taşikardi, inspiryum sonu raller, hipotansiyon ve ateştir ( Tablo 4).

Tablo 4. Pulmoner tromboembolide semptom ve klinik bulgular

Semptomlar	Bulgular
- Dispne	- Takipne (>20/dk)
- Plöretik göğüs ağrısı	- Taşikardi (>100/dk)
- Öksürük	- Raller
- Hemoptizi	- DVT bulguları
- Senkop / presenkop	- Ateş (>38 oC)3
- Retrosternal göğüs ağrısı	- Gallop ritmi
- Çarpıntı	

PTE sınıflandırılırken masif (yüksek riskli), submasif (orta riskli) ve nonmasif (düşük riskli) olmak üzere 3 ayrı klinik tabloda incelenmektedir. Masif PTE, pulmoner damar yatağının en az % 50' sinin tıkanıklığı ile ortaya çıkar. Hipotansiyon, şok ve/veya kardiyopulmoner arrest'in eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği bulguları mevcuttur. Senkop geçiren, ağır hipoksemisi olan, kardiyak arrest geçiren, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalar masif PTE açısından değerlendirilmelidir. Sağ kalp yetmezliği durumlarında S3 galo ritmi ve triküspit yetmezliği üfürümü duyulabilir.

Submasif PTE' de masif PTE' ye göre sistemik kan basıncı normaldir. Sağ kalp yetmezliği bulguları aşık olmamakla birlikte ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren sağ ventrikül diltasyonu ve hipokinezi gibi bulgular saptanabilir. Dispne, hipoksemi ve anksiyete sıklıkla görülür.

Nonmasif PTE, pulmoner damar yatağının % 50' sinden daha az tıkanıklığın olduğu durumdur. Hastaların emboli öncesi kardiyopulmoner kapasitesine bağlı olmakla beraber sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonsiyonları normal bulunmaktadır. Küçük embolilerde nedeni açıklanamayan

dispne, takipne ve taşikardi atakları görülür. Bu sınıflama komplike klinik seyir, mortalite riski ve tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından önemlidir.

Dispne, pulmoner embolide en sık görülen semptomdur. Pulmoner damar yatağının % 30'undan fazlasının tıkadığı durumlarda şiddetlidir. Küçük embolilerde hafif ve geçici olabilir. Plöretik göğüs ağrısı genellikle pulmoner enfarklara bağlı gelişen plevral irritasyona bağlıdır. Sağ ventrikül disfonksiyonunda ve yetmezliğinde de retrosternal göğüs ağrısı görülebilir. Hemoptizi Senkop, PTE'nin nadir görülen ama önemli bir bulgusu olup, ağır derecede azalmış hemodinamik rezervin göstergesi olabilir. PTE olgularının % 90' nında dispne, göğüs ağrısı veya senkop şikayetlerinden biri ve ya birkaçı bulunur. Önceden bilinen kardiopulmoner hastalığı olmayan olmayan PTE' li olgularda % 97 oranında dispne, taşikardi, veya göğüs ağrısı izlenmektedir (62). Plöretik tarzda göğüs ağrısı hastaların % 66 sında görülürken, hemoptizi(% 15) daha az sıklıkla görülür. Öksürük (% 37), bacakta şişlik (%28) ve bacakağrısı ( %26) gibi diğer semptomlar hastaların % 50' sinden azında görülür. Bu klinik bulguların duyarlılıkları ve özgünlükleri düşüktür (63). PTE vakalarının % 75'i uyluk derin venlerinden kaynaklanmaktadır. DVT' nin en sık görülen semptom ve bulguları şişlik, ağrı, kızarıklık ve ısı artışıdır. % 50 olguda Homans ve Moses bulguları kliğine eşlik edebilir (64).

Dispne, taşipne, taşikardi, göğüs ağrısı, öksürük, ateş ve hemoptizi gibi belirti ve bulgular PTE için spesifik değildir. Sadece bu bulgular değerlendirilerek klinik yaklaşım PTE için yetersiz kalmaktadır. Klinik şüphe olması, semptomların tanıyı desteklemesi halinde eğer kontrendikasyon yoksa PTE' ye uygun tedavi bir an önce başlanmalı ve kesin tanı için ileri tetkik planlanması tedavi altında devam etmelidir.

## 2.6.PE'de Klinik Olasılık Belirlenmesi

PTE' ye tanı koyma aşamasında uygulanan tanısal testlerin birçoğunun özgüllük ve duyarlılığı çok düşüktür. Bununla beraber tanısal değeri yüksek olan testler invaziv olmaları, pahalı olmaları, yan etkileri nedeni ile her şüpheli olguda uygulanmamaktadır. PTE kuşkusu olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak "düşük, orta ve yüksek olasılıklı" olarak sınıflanmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. Bu sayede PTE şüphesi olan olguları standartize edilmiş şekilde değerlendirip doğru tetkik seçimini doğru sırada yapmamıza olanak sağlamaktadır.

Wells (Kanada) skorlaması ve Revize Geneva (Cenevre) skorlaması, yaygın olarak kullanılan, geçerli kılınmış klinik skorlama yöntemleridir (65) (Tablo 5 ve tablo 6 ). D-dimer ve klinik skorlamanın birlikte kullanılması PTE kuşkulu hastaların yaklaşık %30'unda görüntüleme yöntemlerine gerek kalmadan tanının dışlanmasını sağlar (66). PTE kuşkusu ile başvuran hastalarda yapılan pulmoner anjiyografi kontrollü 4 çalışmayı içeren bir analizde, Wells ve Geneva skorlamanın uygulandığı olgularda; kliniği düşük olasılıklı olarak bulunanlarda kanıtlanmış PTE prevalansı %10, orta olasılıklılarda %30-40 ve yüksek olasılıklı bulunanlarda %67-81 olarak saptanmıştır (67). Bu bulgular, düşük/orta klinik skorlamanın özellikle D-dimer gibi non-invazif tanı yöntemlerinin negatifliği ile birlikte PTE'nin dışlanmasını öngörebileceğini göstermektedir. Wells skorlaması kolay uygulanabilir olması ve kriterlerin basitçe elde edilebilir bilgilerden oluşmasına rağmen " PTE den daha olası klinik tanı olmaması" kriteri subjektif olması nedeni ile gözlemciler arası tekrarlanabilirliğin değişken olduğu saptanmıştır, bu yönü Wells skorlama sisteminin zayıf noktasıdır (68). Cenevre skorlamanın prospektif olarak, sadece ayaktan gelen hastalarda geçerliliği kanıtlanmıştır ve dolayısıyla yatan hastalarda Wells skorlamanın kullanılması önerilmektedir (68,69). Hekimlerin bir kısmı, Revize Geneva skorlamanı daha objektif olarak değerlendirirler fakat yapılan çalışmalarda her iki skorlama sisteminin geçerliliği birbirine eşit bulunmuştur (64,69).

Tablo 5.Wells (Canadian) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması

Wells kuralları	Puanlama	
	Orginal	Basitleştirilmiş
DVT semptom ve bulguları varlığı	3	1
Alternatif tanı olasılığının düşük olması	3	1
Taşikardi	1,5	1
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1,5	1
Daha önce DVT veya pulmoner emboli öyküsü	1,5	1
Hemoptizi	1	1
Aktif Kanser varlığı	1	1
<b>Klinik Olasılığı</b>		
<b>Üç seviyeli skorlama</b>		
Düşük	0-1	-
Orta	2-6	-
Yüksek	≥7	-
<b>İki seviyeli skorlama</b>		
PTE olası	0-4	0-1
PTE olası değil	≥5	≥2

*Tablo Avrupa kardioloji cemiyetinin akut pulmoner emboli tanı ve tedavi klavuzu 2014' ten türkçeye çevrilmiştir.*

Tablo 6.Revize Geneva pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması

Revize Geneva kuralları	Puanlama	
	Orginal	Basitleştirilmiş
Daha önce DVT veya pulmoner emboli öyküsü	3	1
Kalp hızı 74-94 / dk	3	1
≥ 95 / dk	5	2
Son bir ay içinde operasyon veya kırık öyküsü	2	1
Hemoptizi	2	1
Aktif kanser varlığı	2	1
Tek taraflı alt bacak ağrısı	3	1
Bacak üzerine palpasyon ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem	4	1
>65 yaş	1	1
<b>Klinik olasılığı</b>		
<b>Üç seviyeli skorlama</b>		
Düşük	0-3	0-1
Orta	4-10	2-4
Yüksek	≥11	≥5
<b>İki seviyeli skorlama</b>		
PTE olası	0-5	0-2
PTE olası değil	≥6	≥3

Tablo Avrupa kardioloji cemiyetinin akut pulmoner emboli tanı ve tedavi klavuzu 2014' ten türkçeye çevrilmiştir.



## 2.7. PTE' de Tanı ve Yöntemleri

PTE' de en önemli adım hastalıktan şüphe etmektir. Şüphe sonrası öncelikle yapılması gereken hastanın vital bulguları, semptomları, taşıdığı risk faktörleri beraber değerlendirilip, Wells ve Revize Geneva kurallarına göre klinik olarak “düşük, orta ve yüksek olasılıklı” olarak sınıflamasının yapılması gerekir. Bu sınıflama ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. Yapılan geniş ölçekli bir kaç çalışmada PTE şüphesi olan vakalarda tanısal testlerle PTE' nin doğrulanma prevalansı oldukça düşük( %10-35 ) saptanmıştır (70). Bu çalışmalar sonrası hastaların klinik özellikleri, D-dimer ölçümleri ve görüntüleme tetkiklerini içeren tanısal algoritmalar geliştirilmiştir. Kanıta dayalı tanısal algoritmaların kullanılmaması ve gerekli antikoagülan tedavilerin zamanında başlanılmaması, VTE ataklarının ve üç aylık ani kardiyak ölüm sayılarının ciddi artışına neden olmaktadır (71). Avrupa kardiyoloji derneği tarafından ilk kez 2008 yılında pulmoner emboli tanı ve tedavi kılavuzunu yayınlanarak tanı sürecinde yapılması gereken sistematik yaklaşım belirlenmiştir (31).

### 2.7.1.Klinik Sınıflamalara Göre Tanı Algoritmaları

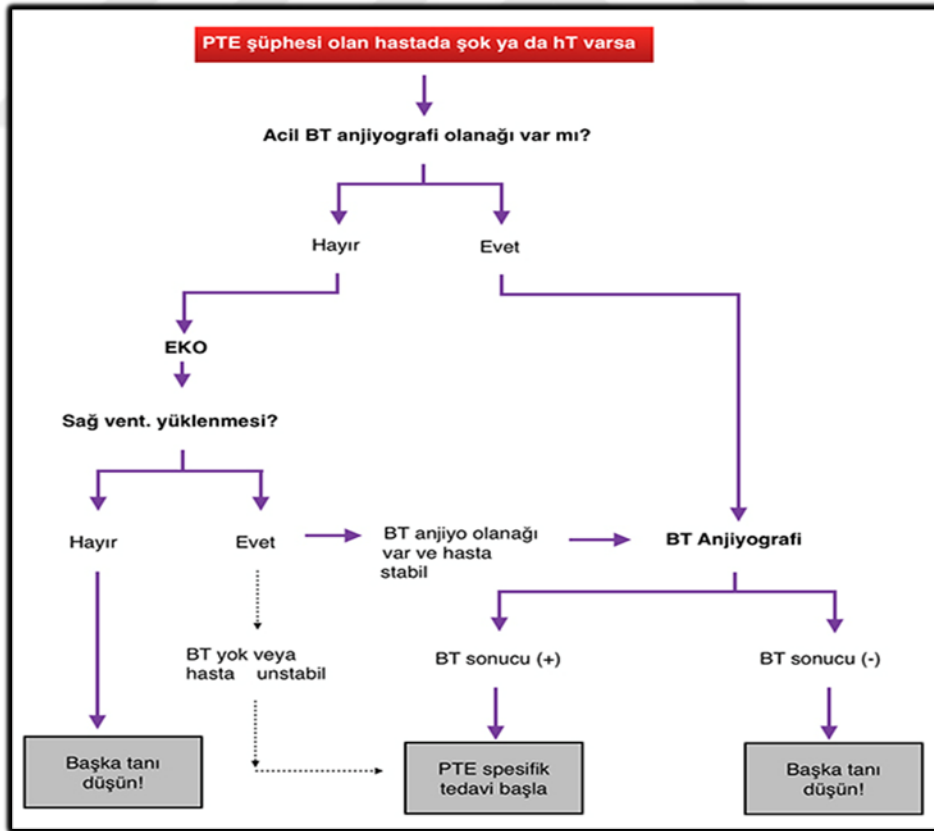
Şok ve hipotansiyonun olduğu yüksek olasılıklı PTE şüphesi olan vakalarda acil pulmoner BT angiyoğrafi ya daulaşılamiyosa yatak başı ekokardiyografi yapılmalıdır (72). Yüksek olasılıklı PTE şüphesi olup da sağ ventrikül disfonksiyonu nedeniyle unstabil olarak pulmoner BT angiyoğrafiye gidemeyen hastalarda, venözve/veya pulmoner arter trombüsünü araştırmak için yatak başı KVV (kompresyon venöz ultrasonoğrafi) ve/veya transözefagial ekokardiyografi yapılabilir (73,74).

Şok ya da hipotansiyonun olmadığı şüpheli PTE vakalarında valide edilen klinik olasılık kriterlerinin kullanılması önerilmektedir (75,76). Ayaktan ve klinik olasılığı düşük veya orta olasılıklı hastalarda gereksiz ileri görüntüleme tetkiki yapılmasına engel olmak için yüksek sensitiviteye sahip

D-dimer testi yapılması önerilmektedir (65-68). Yüksek klinik olasılıklı hastalarda D-dimer bakılmasına gerek yoktur. Bu grup hastada D-dimer testi negatif gelse bile PTE tanısı tamamıyla dışlanamaz (77). Düşük ve orta olasılıklı grubunda normal pulmoner BT Angiyografi PTE tanısını güvenle dışlayabilir. Yüksek olasılıklı hasta grubunda normal pulmoner BT angiyografi PTE tanısını güvenle dışlayabilir (65,68). Normal V/P sintigrafisi PTE tanısını dışlar (78). PTE klinik şüphesi olan vakalarda KVV ile pozitif proksimal DVT' nin gösterilmesi PTE tanısını doğrular (79).

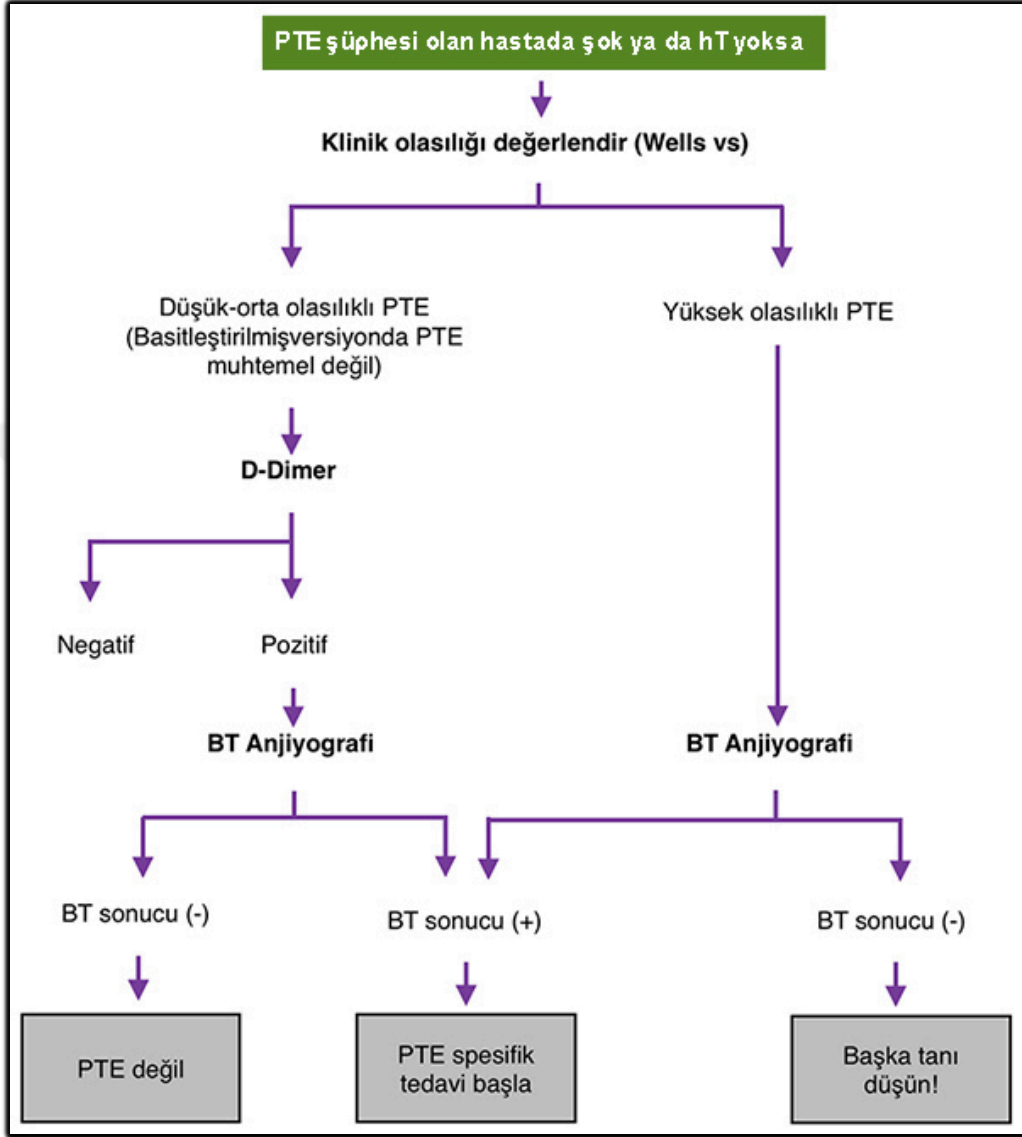
ESC 2014 kılavuzuna göre PTE şüphesi olan vakalarda düşük, orta ve yüksek risk sınıflaması ve şok-hipotansiyon durumuna göre tanı algoritması tablo 7 ve tablo 8 ' de belirtilmiştir.

Tablo 7.Şok ya da Hipotansiyonun eşlik ettiği PTE şüphesi olan hastada tanı algoritması



Tablo Avrupa kardioloji cemiyetinin akut pulmoner emboli tanı ve tedavi klavuzu 2014' ten türkçeye çevrilmiştir.

Tablo 8. Şok ya da hipotansiyon olmayan düşük-orta olasılıklı PTE şüphesi olan hastada PTE tanı algoritması



Tablo Avrupa kardiyoloji cemiyetinin akut pulmoner emboli tanı ve tedavi klavuzu 2014' ten türkçeye çevrilmiştir.

## 2.7.2.Tanısal Testler

### 2.7.2.1.Laboratuar Testleri

#### 2.7.2.1.1.Kan Gazı

Pte' nin kesin tanısında yeri yoktur, tanı konulmasına yardımcı tetkiklerden biridir. Hipoksi, hipokapni ve solunumsal alkaloz PTE' nin en sık görülen kan gazı bulgularıdır (62). Hastaların % 40 'ında normal arteriyel oksijen saturasyonu ve % 20' sinde normal alveolar-arteriyel oksijen gradienti mevcuttur. Arteriyel oksijen saturasyonu % 95 ve üzerinde ise mortalite, hipoksemik hastalara göre daha da düşüktür.

#### 2.7.2.1.2.D-Dimer:

D-dimer (DD) spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür. Fibrin içeren trombüsün plazmin tarafından parçalanması ile ortaya çıkar. D-dimer testinin negatif prediktif değeri yüksektir ve normal seviyelerdeki D-dimer değeri akut PTE ve DVT tanısını dışlamakta kullanılırken, D-dimer seviyelerinde artış olması PTE tanısını doğrulamak için kullanılamaz (80). D-dimer' nin kan seviyeleri kanser, böbrek hastalıkları, inflamasyon, gebelik, kanama, travma, cerrahi, ve nekroz gibi bir nedenle artabilir. D-dimer seviyesinin genellikle anormal kabul edilebilmesi için 500 ng/ml üzerinde saptanması gerekir. 80 yaş üzerinde D-dimer spesifitesinde % 10' a kadar azalma görülmektedir (81). Güncel bir meta-analize göre 50 yaş üzeri hastalar için düzeltilmiş D-dimer seviyesi hesaplanması yöntemiyle D-dimer' in özgüllüğünde artış sağlanabilmektedir. Yaş \*10 µg/l olarak yapılan hesaplama ile duyarlılık oranı %97'nin üzerinde devam ederken, özgüllük oranında %34-46 artış sağlandığı gösterilmiştir (82).

D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif olmak üzere iki yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümünün kalitatif ölçüme göre duyarlılığı belirgin derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Kantitatif ölçüm için ELISA ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) yöntemleri kullanılırken, kalitatif ölçümler için mikrolateks, "Red cell" aglütinasyon (SimpliRED) ve

klasik Lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır. Klasik lateks aglütinasyon testi ve Red cell aglütinasyon testi (SimpliRED) en az duyarlı olan testlerdir. ELISA ve turbidimetrik test ise en duyarlı olanlardır. Özellikle ayaktan başvuran, komormid hastalığı olmayan, klinik olasılığı düşük ve orta olan hastalarda PTE' nin dışlanması için ELİSA gibi kantitatif yöntemle çalışılan D-dimer testi kullanılabilir.

Klinik olasılık ve D-dimer seviyelerinin birlikte değerlendirilmesi tanı amaçlı yapılan ileri tetkik işlemlerinde % 30 oranında azalma sağlayabilmektedir. Klinik olasılığı düşük olan hastalarda normal sınırlarda D-dimer seviyesi ek bir test gerekmeksizin PTE' nin dışlanması için yeterlidir. 3306 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada, D-dimer' i negatif ( $<500 \mu\text{g/l}$ ) ve Wells kriterlerine göre PTE olasılığının düşük (Skor  $\leq 4$ ) olduğu belirlenmiş hastalarda, 3. ayın sonunda, %0,4 gibi çok düşük oranda fatal olmayan PTE görülmüştür (83). Masif PTE' de ve klinik riski yüksek olan hastalarda D-dimer tanı aracı olarak kullanılamaz, D-dimer düzeyi normal dahi olsa PTE dışlanamaz.

### **2.7.2.1.3. Troponin**

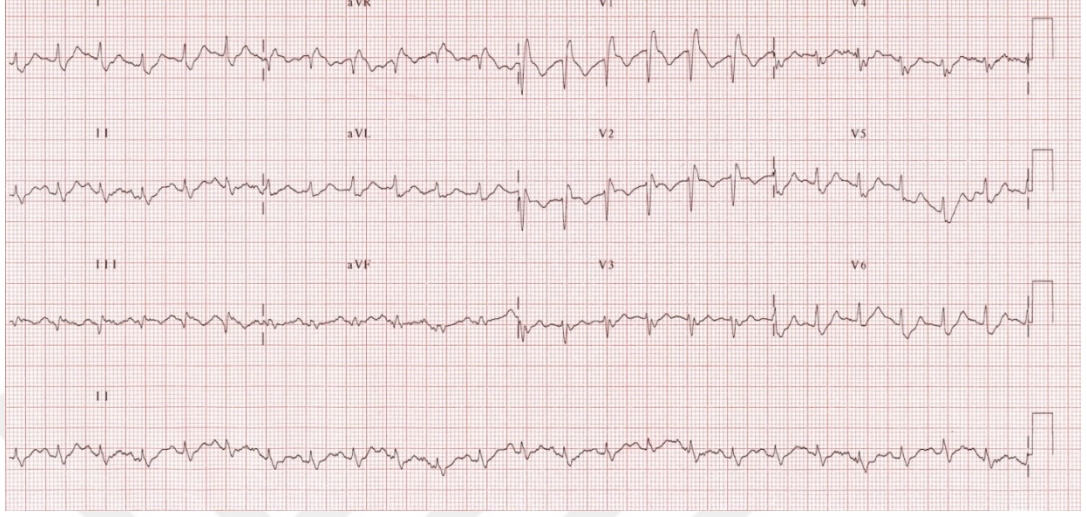
Troponinler kardiyak hasarı gösteren en önemli biyobelirteçtir. Miyokardiyal hasar meydana geldiğinde troponin salınır. Sıklıkla 2-4 saat içinde yükselmeye başlar. Akut PTE'de troponin pulmoner yatakta oluşan trombozdan ziyade, PTE' ye sekonder olarak gelişen sağ ventrikül disfonksiyonuna bağlı kardiyak miyosit hasarından dolayı yükselir. Pulmoner yatağın etkilenme durmuna göre troponinin saptanan değeri de değişir. Geniş pıhtı kümelerinde pozitif troponin daha yüksek saptanır ve prognoz daha kötüdür. Pozitif bir troponin değeri uygun klinik durumda PE'nin tanısı için bir ipucu verebilmesine rağmen negatif bir değer PE'yi ekarte ettirmek için yeterli değildir. Yüksek troponin değerleri bulunan PTE' li hastalarda sağ ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonu gelişmesi daha sıktır. Bu hastalarda kardiyojenik şok riski artmıştır. Pulmoner embolisi olan hastalarda artmış serum troponin düzeyleri artmış ölüm riski ile ilişkilidir (84)

### 2.7.2.2.Elektrokardiyografi

PTE' de görülebilen EKG bulguları hastalığa spesifik değildir. Hastalığın klinik durumu ile hastanın kardiyak etkilenme durumuna göre tespit edilebilmektedir. Masif olmayan PTE vakalarında EKG tamamı ile normal olabilirken masif PTE' de komorbid kardiyak rahatsızlık olmasa bile sağ ventrikül disfonksiyonuna bağlı EKG bulguları tespit edilebilir (85,86). Pulmoner emboli hastalarının %18 kadarında EKG tamamen normaldir. Sinüs taşikardisi % 44 oran ile en yaygın görülen anormalliktir. S1 QIII TIII patterni; I. derivasyonda derin S dalgası, III. de Q dalgası, III' de ters T dalgası görülmesidir. Bu "klasik" bulgu pulmoner emboli için ne spesifik ne de özgül değildir; pulmoner embolili hastaların sadece %20'sinde bulunur (85). Sağ ventriküler gerilmesine bağlı sağ prekordiyal derivasyonlarda (V1-4) ve inferior derivasyonlarda (II, III, aVF) T dalga inversiyonları görülebilir. Bu bulgu hastaların %34'üne kadar görülebilmektedir (87). EKG PTE için tanı koydurucu olmamakla beraber, özellikle perikardit, myokardit ve akut koroner sendrom ayırıcı tanısında oldukça faydalıdır.

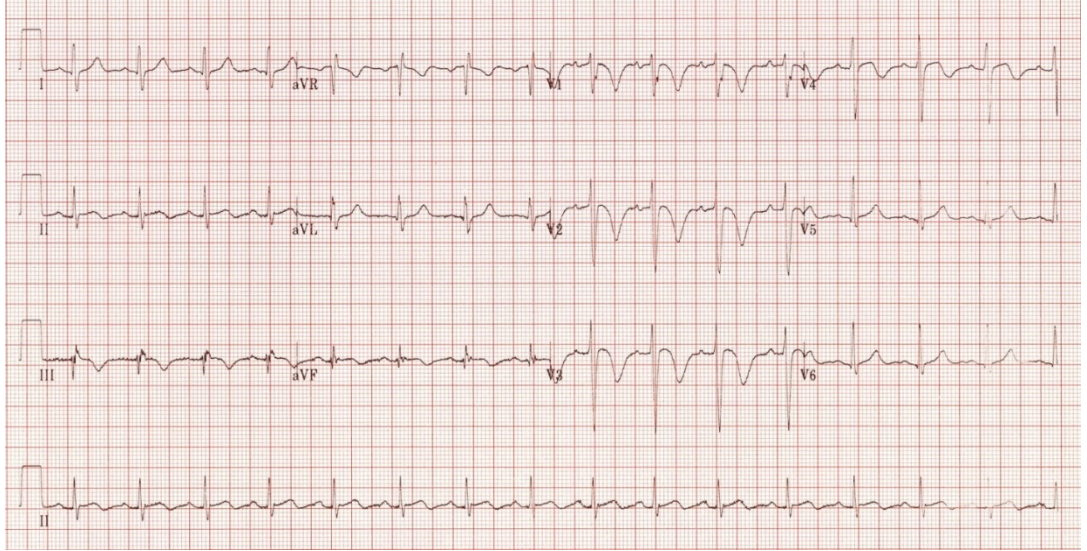
Tablo 9. PTE' li hastalarda saptanabilen EKG bulguları

-Sinüs taşikardisi
-Akut kor pulmonale paterni ( S1Q3T3)
-DII ve aVF'de Q dalgası
-V1'de QR
-Sağ aks sapması
-Sağ ventrikül yüklenme bulguları;
-V1-V3 ya da V4'e kadar T dalgasında negatifleşme
-V5' de S dalgası
-Sağ dal bloğu
-V4-V6' da ST çökmesi
-V1, aVR ve DIII' dest yükselmesi



Şekil 1. S1 Q3 T3 patterni

Kaynak: lifeinthefastlane.com – ECG library



Şekil 2. Anterior (V1-4) ve inferior (II, III, aVF) derivasyonlarda eş zamanlı T dalga inversiyonları.

Kaynak: lifeinthefastlane.com–ECGlibrary



### 2.7.2.3.Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO), tanı ve tedavide olduğu kadar ayırıcı tanıda da etkin ve yararlı bir testtir. Uygulayıcıdan uygulayıcıya yorum farkının olması dezavantajdır. Ekokardiyografinin duyarlılığı, yapan kişinin bu konuda tecrübeli olmaması durumunda ve eşlik eden kardiyopulmoner hastalıklar varlığında azalmaktadır. PTE' deki hemodinamik değişikliklerin ortaya konmasında en etkin tetkiktir. Ekokardiyografi, şok tablosu ile acil servise gelen, masif embolizmden kuşkulanan ancak BT çekilemeyen olgularda, yapılacak ilk inceleme olmalıdır. PTE olgularında sağ ventrikül disfonksiyonu görülme oranı yaklaşık %30-40 olarak saptanmıştır. Sağ ventrikül disfonksiyonu; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer klinik durumlarda da görülebileceğinden, EKO bu yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde de yararlıdır (90). EKO bulgularının normal olması PTE' yi dışlayamaz, negatif prediktif değeri %40-50 olarak saptanmıştır.

PTE' li olgularda ekokardiyografi ile tespit edilebilecek bulgular arasında sağ ventrikül dilatasyonunun görülme oranı % 25 olarak tespit edilmiştir. Dilatasyonun artması ile sağ ventrikül basıncının sol ventrikül basıncını geçtiği anda septum sol ventrikül üzerine devriye olur, septal duvarda paradoksal hareket görülür. Ekokardiyografide bu görüntüye D şeklinde sağ ventrikül ( D sign) denir ve artmış hemodinamik bozukluğun belirgin işaretlerinden biridir. Submasif PTE olgularında sağ ventrikül dilatasyonu varlığı, erken mortalite riskini gösterebilen bir bulgudur ve bu hastalardan bir kısmına yüksek risk nedeniyle antikoagülan yerine trombolitik tedavi önerilir (124). Ayrıca sağ atriumda, sağ ventrikülde ve pulmoner arter proksimalinde mobil trombus varlığının görülmesi de PTE tanısı koydurur ve erken mortalitenin göstergesidir. Sağ ventrikül serbest duvarının iskemiye bağlı apekse göre daha fazla baskılanmış oluşu duvar hareketlerinde ekokardiyografide PTE için patognomonik bir görüntü vermektedir. Pozitif prediktif değeri çok yüksek bu görüntüye Mc Connell Bulgusu denir (92,93). Pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale varlığı, PTE' li



hastaların ekokardiyografilerinde gözlenebilecek diğer değişikliklerdir. Ancak bu bulgular esas olarak masif PTE' de gelişir ve PTE' nin ağırlığını gösterir (91). Ekokardiyografide diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının,  $\geq 0,9$  olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Transözefageal ekokardiyografi, sağ kalp ve özellikle sol ana pulmoner arter proksimalindeki büyük trombüsler ve tıkanmaları transtorasik ekokardiyografi'ye göre çok daha iyi gösterir.

#### **2.7.2.4. Görüntüleme Yöntemleri**

##### **2.7.2.4.1. Akciğer Grafisi**

Akciğer grafisi PTE' de önemli bulgular verebilmektedir fakat bu bulgular her zaman hastalığa özgül değildir. Günümüzde Akciğer grafisi PTE' nin tanısından ziyade Pnömoni, pnömotoraks ve konjestif kalp yetmezliğinin ayırıcı tanısında daha yararlı bilgiler vermektedir. Akciğer grafisinde görülen diyafram yükselmesi akciğerin bazallerinde gelişen atelektaziyi işaret etmekte beraber PTE için anlamlı bir bulgudur. Pulmoner enfarkta bağlı gelişen tabanı plevraya, tepesi hilusa doğru bakan kama şekilli tipik opasite alanına Hampton Hump (Hampton Hörgücü) adı verilmektedir (88). Genellikle üç günden uzun şikayeti olan hastalarda distal PTE' yi göstermektedir. Ana pulmoner arterin tama yakınının ani olarak tıkanmasıyla o bölgenin distalinde gölgelenme kaybının görülmesine Westermark ( çorak toprak manzarası) işareti denir (89). Masif PTE' de ciddi hemodinamik bozukluğu işaret eder, nadir olarak görülebilir.

##### **2.7.2.4.2. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi**

Acil serviste yatak başı hızlı uygulanabilen, tekrarlanması kolay, invaziv olmayan bir yöntem olan venöz ultrasonografi PTE' de yaygın olarak kullanılmaktadır (94). Biliyoruz ki PTE çoğunlukla alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanmaktadır. Klasik venografi yöntemi seçilerek yapılan bir çalışmada PTE tanısı almış hastalarda DVT'nin % 60 proksimal venlerde, %20 si ise distal venlerde tespit edildiği ve %50 hastanın asemptomatik

seyrettiği saptanmıştır (95). Klasik venografi yerini artık kompresyon venöz ultrasonografiye (KVU) bırakmıştır. Yapılan bir çalışmada KVU' nun DVT' de %90 duyarlılık ve % 95 özgüllüğe sahip olduğu tespit edilmiştir (96). DVT şüphesi olan hastalarda, ilk sırada yapılması gereken görüntüleme yöntemi kompresyon ultrasonografisidir. Pulmoner tromboembolizm kuşkulu hastada, alt ekstremitte ultrasonografisinin pozitif bulunması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını sağlar. Derin ven trombozu ile ilgili klinik bulguların varlığında, kompresyon USG' si ile proksimal trombüs tanı şansı artmaktadır. Ultrasonografisi tanısal olmayan, ancak PTE kuşkusu olup kanıtlanamayan olgularda, seri ultrasonografik izlem (7 ve 14. günler) önerilir. Distal ve proksimal derin venlerin kombine edilerek değerlendirildiği komplet KVU yöntemi, başlangıçta DVT saptanmayan hastalarda seri USG gereksinimini azaltabilir. Komplet KVU yöntemi ile DVT saptanmayan hastalara, antikoagülan tedavi verilmesi önerilmez (95).

#### **2.7.2.4.3.Pulmoner Angiyografi**

PTE' nin kesin tanısında kullanılan altın standart testtir. Konvansiyonel anjiyografide mortalite oranı %0,5, majör morbidite oranı %1 civarındadır. Bu nedenle konvansiyonel anjiyografiden mümkün olduğunca kaçınılmaktadır (97). Özellikle trombolitik uygulanacak hastalarda kanama riskini artırır. Yıllar içinde Spiral BT Angiyografinin yaygınlaşması ile birlikte giderek daha az kullanılmaya başlanmıştır. Yüksek klinik olasılıklı hastalarda noninvazif tanı yöntemleriyle PTE tanısının dışlanamadığı olgularda endikedir. Ayrıca kateter ve cerrahi embolektomi öncesi, trombüs yaygınlığının gösterilmesi amacıyla da yapılması önerilir. Dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) ise pulmoner anjiyografiye göre daha az radyasyon ile daha periferdeki küçük damarın tıkanıklığını belirlenebilmesine olanak sağlar (98). Dijital anjiyografinin komplikasyonları oldukça nadirdir. Ancak bu işlem pahalıdır ve deneyim gerektirir.

#### 2.7.2.4.4.Spiral BT Angiyografi

Bilgisayarlı Tomografi teknolojisindeki gelişmeler PTE' nin tanı konma sürecini oldukça kısaltmıştır. Tetkik süresinin kısaltılması kısa sürelerde çoklu çekim yapılabilmesi, nefes alış veriş artefaklarının giderek en aza indirgenmesi bu testin konvansiyonel pulmoner angiyoğrafinin yerini alarak tanıda altın standart test halini almasını sağlamıştır. Kontrastlı spiral BT anjiyografi (BTA), pulmoner arter dallarının distaline kadar trombüsü doğrudan gösterebilir. Santral/lober trombüsleri %97, segmental trombüsleri %68 ve subsegmental trombüsleri %25 oranında gösterir. Detektör sayısı arttıkça ( $\geq 4$ ) spiral BT'nin subsegment ve daha distalinde periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar (99). Tek kesitli BT' de subsegmental trombüs saptanma sıklığı %4,7 iken, çok kesitlide bu oran %9,4 olarak bulunmuştur (100). Ayrıca Spiral BT angiyoğrafisi ile aort diseksiyonu, aort anevrizması, tümöral lezyonlar gibi tanısı zor hastalıkların ayırıcı tanısı daha kolay ve yüksek doğruluk ile yapılabilir. Yapılan çalışmalarda BTA' nın trombüs saptamadığı hastalarda 3 ayın sonunda VTE geçirme sıklığı %1,2 ve masif PTE geçirme sıklığı %0,6 olarak tespit edilmiştir (100). Bu çalışmalar sonrası BT Angiyografi; PTE tanı ve tedavi kılavuzlarının ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Kontrastlı çekim için kreatinin değerlerine dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezliği olan ve kreatinin klirensi 50 mL/ dakika altındaki hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir. Kreatinin seviyesi 1,1 mg/dL'nin üzerinde olan hastalarda, BT çekilmeden 1 saat önce 3 mL/kg/saat ve işlemten sonra 6 saat boyunca, 1 mL/kg/saat serum fizyolojik verilmesi, kontrast ilişkili nefropati sıklığını azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır (101).

Düşük ve orta olasılıklı olarak sınıflandırılan hastalarda BT angiyoğrafisi sonucunun negatif gelmesi tanıyı ekarte ettirmektedir, negatif prediktif değeri % 89-96 olarak tespit edilmiştir. Yüksek klinik olasılığı bulunan hastalarda ise negatif prediktif değer % 60 a kadar gerilemektedir (80,81). Orta ve yüksek olasılıklı hastalarda pozitif prediktif değer %92-96 bulunurken, düşük olasılıklı hastalarda pozitif prediktif değer % 58 bulunmuştur. BT Angiyoğrafisi düşük ve

orta olasılıklı hastalarda tanıyı ekarte ettirmede oldukça etkiliyken, yüksek klinik olasılıklı hastalarda BT anjiyografi negatif gelse bile ek test ihtiyacı gerekmektedir (80,81). PTE şüphesi dışındaki nedenlerden ötürü (aort diseksiyonu, aort dilatasyonu, malignite gibi) çekilen toraks BT anjiyografilerde rastlantısal olarak tespit edilen, asemptomatik PTE olgularında tedavi verilip verilmeyeceği halen karara varılamamıştır fakat lobar veya daha proksimal seviyedeki pulmoner yatakta bulunan trombüsler için tedavi verilmesi görüşü ağırlık kazanmıştır (102).

#### **2.7.2.4.5.Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi**

Nükleer tıp alanındaki gelişmeler sonrası Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi (V/Q) pulmoner emboli şüphesinde tanı amaçlı kullanılacak güvenli bir görüntüleme yöntem haline gelmiştir. Teknesyum (Tc)-99m ile işaretli makroagregat albümin partiküllerinin intravenöz olarak verilmesi yolu ile akciğer perfüzyonu gösterilmekte ve görüntüler ventilasyon görüntüleri ile birlikte değerlendirilmektedir. Akciğerde ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunun görüldüğü alanlarda trombüs varlığına işaret etmektedir. Fakat test sonuçları normal, düşük, orta (tanısal değil) ve yüksek PTE riski şeklinde yorumlanabilmektedir (103). BT anjiyografi yapılamayan Böbrek yetmezliği, kontrast madde alerjisi olanlar ve gebe hastalarda güvenle yapılabilen bir testtir (104).

#### **2.7.2.4.6.Magnetik Rezonans Anjiyografi**

Pahalı ve çoğu acil serviste bulunmayan bir tetkiktir. PTE de kullanımı üzerine yapılan çalışmamalar devam etmektedir. Yapılan bir çalışmada ilaçlı (gadolinium) MR anjiyografinin pulmoner emboli tanısına katkısı araştırılmış. MR görüntülerin %25'i teknik olarak yetersiz bulunmuş, standart testlerle PTE tanısı konulan hastaların

ancak %57' sini tespit edebilmiştir (105). Rutin kullanımı henüz önerilmemektedir.

## **2.8.Tedavi**

### **2.8.1.Tedavide Yaklaşım**

PTE' de tedavi stratejisini belirlerken Pulmonary embolism severity index (PESI) ve diğer kriterlerle hesaplanan erken dönem mortalite riski hesaplanmalıdır (Tablo10). Düşük-orta ve yüksek riskli sınıflanan hastalar kanama riski ile birlikte değerlendirilerek buna göre tedavi edilmelidirler

Klinik olasılığı yüksek olan hastalarda kanama riski yüksek değilse, tanı dışlanana kadar hemen düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), standart heparin (SH) veya yeni oral antikoagülan (YOAK) ilaçlardan direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, apiksaban veya edoksaban kullanılabilir (106). Orta ve düşük düzeyde klinik olasılığı bulunan hastaların tanı için yapılacak testlerde 24 saati aşan gecikmeler olacak ise, tanısal süreç tamamlana kadar antikoagülan tedavinin başlanması önerilmektedir. Masif PTE şüphelenilen durumlarda tanı kesinleşinceye kadar yüksek doz (aPTT>80s düzeyinde tutacak şekilde) anfraksiyone heparin başlanmalıdır (107). Eğer tanı kesinleşmişse tedavi en az beş gün devam ettirilmelidir. Başlangıç tedavisi rivaroksaban için 3 hafta, apiksaban için 7 gündür. Trombolitik tedaviye kontrendikasyon bulunan veya yanıt alınamayan masif PTE'li olgular, kateter veya cerrahi embolektomi açısından değerlendirilir.

Tablo 10. PESI ( Pulmonary embolism severity index ) skorlaması

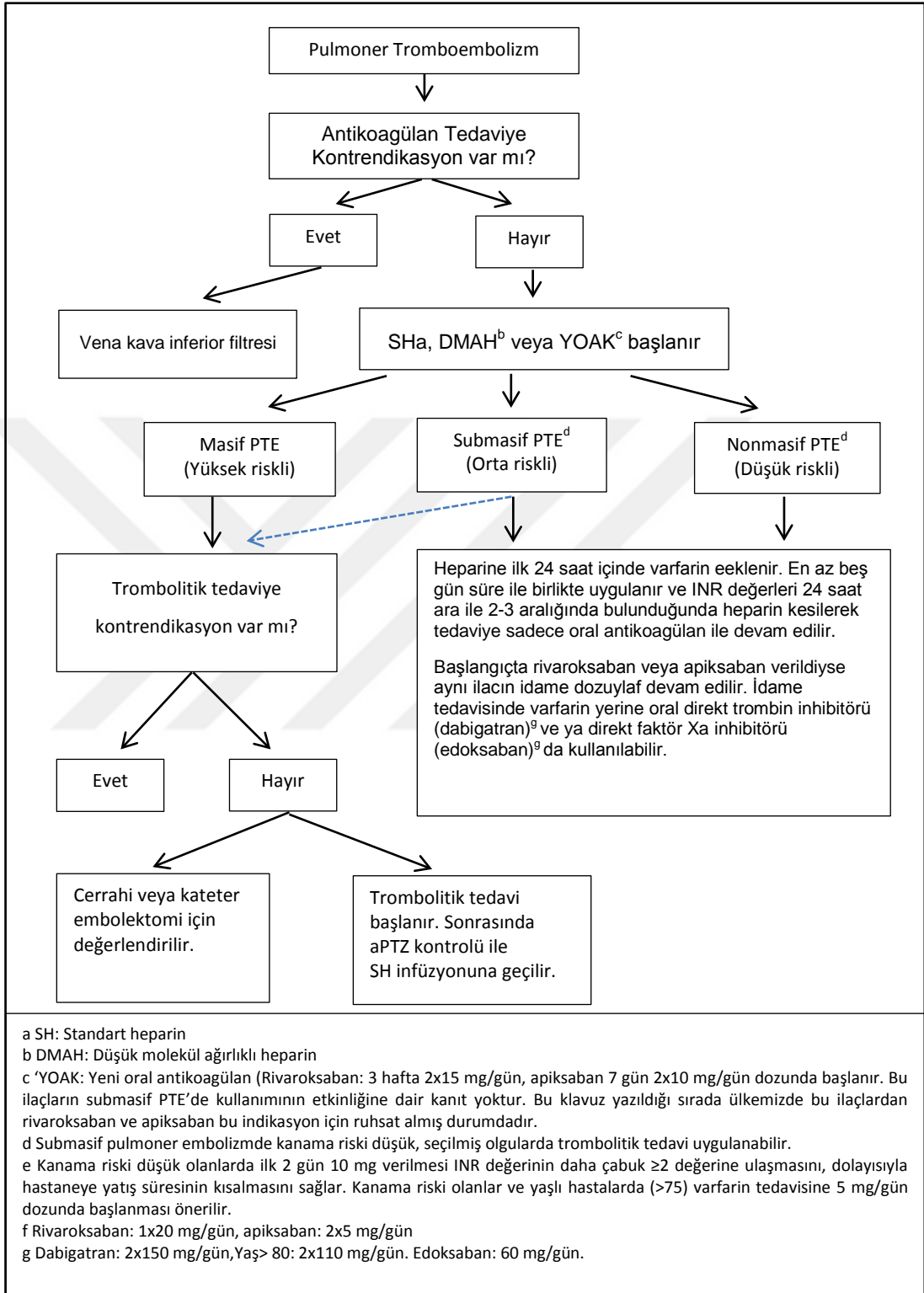
Parametre	Original versiyon	Basitleştirilmiş versiyon
Yaş	yaş	1 puan
Erkek cinsiyet	+10 puan	-
Kanser	+30 puan	1 puan
KKY	+10 puan	1 puan
Kronik pulmoner hastalık	+10 puan	1 puan
Nabız $\geq 110$ / dk	+20 puan	1 puan
Sistolik kan basıncı < 100 mmHG	+30 puan	1 puan
Solunum sayısı > 30/dk	+20 puan	-
Vücut sıcaklığı < 36 °	+20 puan	-
Bozulmuş bilinç durumu	+60 puan	-
Arteriyel oksijen saturasyonu < % 90	+20 puan	1 puan
<b>Risk değerlendirme</b>		
	<p><u>Sınıf 1:</u> <math>\leq 65</math> puan 30 günlük mortalite çok düşük(%0-1.6)</p> <p><u>Sınıf 2:</u> 66-85 puan düşük mortalite riski ( % 1.7-3.5)</p> <p><u>Sınıf 3:</u> 86-105 puan orta mortalite riski ( % 3.2-7.1)</p> <p><u>Sınıf 4:</u> 106-125 puan Yüksek mortalite riski (% 4.0-11.4-7)</p> <p><u>Sınıf 5:</u> 106-125 puan Çok yüksek mortalite riski (%410.0-24.5)</p>	<p>0 puan = 30 günlük mortalite riski % 1.0</p> <p>(% 95 CI % 0.01-% 2.1</p> <p><math>\leq 1</math> puan = 30 günlük mortalite riski % 10.9</p> <p>(% 95 CI %8.5-%13.2)</p>

Tablo Avrupa kardioloji cemiyetinin akut pulmoner emboli tanı ve tedavi klavuzu 2014' ten türkçeye çevrilmiştir.

Hipotansiyon veya şok kliniğinin olması hastanın yüksek riskli olduğunu gösterir. Bu hastaların birincil tedavisi hızla reperfüzyonun sağlanması amacı ile; trombolitik tedavi veya alternatif olarak cerrahi ya da perkütan girişimle katater embolektomidir. Antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu durumlarda vena kava inferior filtreleri takılmalıdır. Nonmasif ve submasif olgularda, tedaviye ilk 24 saat içinde geleneksel oral antikoagülan (kumadin) eklenmelidir. Kanama riski düşük olanlarda ilk 2 gün, 10 mg verilmesi INR'nin istenen değere (2-3) daha çabuk ulaşmasını, dolayısıyla hastane yatış süresinin kısalmasını sağlar. Kanama riski taşıyan ve özellikle 75 yaşın üzerindeki hastalarda varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması daha güvenlidir (106).

Akut PTE olgularında pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI) skorlaması ya da bunun basitleştirilmiş formu olan sPESI skorlaması kullanılarak erken dönem mortalite riski hesaplanarak bir tedavi stratejisi belirlenmiştir (108). PESI skorlamasında sınıf I ve II veya sPESI' nin=0 hesaplanması erken dönem mortalite için düşük riski göstermektedir. Bu gruptaki (nonmasif PTE) hastalar; hastaneden erken taburcu edilebilir ya da antikoagülan tedavilerine evlerinde başlanabilir. PESI skorlamasının sınıf III ve IV veya sPESI  $\geq 1$  hesaplanması mortalite riskinin orta-yüksek olduğunu göstermektedir. Orta-yüksek riskli hastaların tedavileri hastane ortamında gözlem altında yapılmalıdır. Yüksek riskli hastaların ayrımı için ekokardiyografi veya BT anjiyografi gibi ileri tetkikler uygulanmalı, kardiyak troponinler gibi biyobelirteçler kullanılarak sağ ventrikül disfonksiyonun varlığı araştırılmalıdır. Eğer sağ ventrikül disfonksiyonu saptanırsa trombolitik tedavi uygulanmalıdır, saptanmaz ise düşük-orta risk kabul edilip antikoagülan tedavi başlanmalıdır (108).

Tablo 11. PTE' de tedavi yaklaşımı



Tablo Türk Toraks Derneği, Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaş Raporu 2015' ten alınmıştır.



## **2.9.2. Medikal Tedavi**

### **2.9.2.1. Antikoagülan Tedavi**

Antikoagülan tedaviler varolan trombüsün büyümesini ve yeni trombüslerin oluşmasını engellerler. Akut PTE ' de erken mortaliteyi azalması, nükslerin tekrarlanmasının önlenmesi amacıyla kullanılması önerilmektedir (81). Antikoagülan ilaçlar; Standart heparin (SH/aFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), fondaparinuks, K vitamini antagönistleri (KVA) ve yeni oral antikoagülanlardır (YOAK). Tedavi başlangıcında i.v olarak SH tedavisi ile s.c olarak DMAH ve fondaparinuks tedavileri hızlı etkileri için kullanılır (109). Sonrasında genellikle oral K vitamini antagonistleri ve YOAK' lar ile tedaviye devam edilir. Nükslerin önlenmesi için tedavi süresi en az 3 ay (3-6 ay) devam etmelidir (81).

#### **2.9.2.1.1. Standart Heparin**

Diğer adı ile fraksiyone olmamış heparin, etkisini antitrombine (AT) bağlanarak faktör Xa' yı inaktive etmesi sonucu protrombinin trombine dönüşmesini engelleyerek gösteririr. Ayrıca Heparin-AT kompleksi trombin yanında FXIa,FXA ve FIXa' yı da inhibe etmektedir. Plazma yarı ömrü doza bağımlıdır, 30 dk ile 3 saat arasında değişmektedir. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile etkinliği izlenebilmektedir. İ.v ve s.c kullanımı bulunmaktadır. Uygulaması yükleme dozunu takiben sürekli i.v infüzyon şeklindedir. Yarılanma ömrünün kısa olması ve protamin sülfat ile etkilerinin ortadan kaldırılabilir olması nedeni ile kanam riski yüksek hastalarda DMAH' lara göre avantajlıdır (110). Tedavi başlangıç dozu 80 IU/kg i.v bolus olarak uygulanır, idamesi ise 18 IU/kg/saat veya 1300 IU/saat hızında sürekli i.v infüzyon şeklinde uygulanır. Kanam riskini arttırmamak için toplam günlük doz 35000 IU' yı aşmaması gerekmektedir. Günlük dozun 35000 IU'ya ulaşmasına rağmen aPTT üzerinde istenilen etki görülmemesi durumunda heparin direncinden şüphelenilmelidir. Bu hastalarda heparin dozu aPTT yerine plazma heparin düzeyi ile kontrol edilmesi daha doğrudur. Bu durumda standart heparin yerine DMAH' ler tercih edilmelidir (111).

### **2.9.2.1.2.Düşük Molekül Ağırlıklı Hepariler (DMAH)**

Standart heparinin depolimerize edilmesi ile elde edilirler. Her bir DMAH farklı bir depolimerizasyon yöntemi ile elde edildiğinden farklı farmokinetik etkilere ve değişken antikoagülan özelliklere sahiptir. Standart heparine göre Faktör Xa' ya 1000 kat daha fazla bağlanırlar. Fraksiyone olmamış heparin ile karşılaştırıldığında DMAH' lerin biyoyararlanımları daha iyi, yarılanma süreleri ise daha uzundur (2-4 kat). Plazma proteinleri ve endotel hücrelerine, makrofajlara daha az bağlanırlar. Trombini Faktör Xa' ya göre daha az inhibe ederler. Birçok çalışmada SH ile DMAH' lar nüks yönünden karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı fark bulunamadığı bildirilmektedir fakat güncel bir meta-analizde DMAH' lerin majör kanama ve nüks açısından daha avantajlı olduğu saptanmıştır (112). Bu nedenle akut PTE tedavisinde DMAH' lerin SH'e tercih edilebileceği bildirilmektedir (113). DMAH'ler hamilelik dönemi ve emziren annelerde güvenle kullanılabilirler.

### **2.9.2.1.3.Fondaparinuks**

Aktif faktör X' un (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz s.c. uygulanır. Doz ayarlanması ve takip gerektirmez. VTE' de nüks ve profilaksi açısından standart heparin kadar etkili olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur(114,115). DMAH' lere göre daha fazla kanama yapma olasılığı bulunmakla beraber henüz antidotu yoktur. Bu yüzden ciddi renal yetmezlikli hastalarda kullanımı kontrendikedir. Orta düzey renal yetmezlikli ( kreatinin klerensi 30-50 ml/dk) hastalarda doz ayarı yapılmalıdır (115).

### **2.9.2.1.4.K vitamini antagonistleri (KVA)**

K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin [protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X] sentezlerini inhibe ederek etki gösterirler. K vitamini antagonistlerinden en çok kullanılanı sodyum varfarindir, asenokumarol, fenprokumon, fenindion, ve flunidion da diğer K vitamini antagonistleridir. Oral antikoagülan tedavide altın standart

olarak kabul edilmektedir (116). Antikoagülan tedaviye tek başına, doğrudan KVA' lar ile başlanmamalıdır. Bunun nedeni KVA' ların sadece pıhtılaşma faktörlerini değil aynı zamanda antikoagülan etkisi olan "protein C" ve "protein S" yi de inhibe etmeleridir. Bu durum hiperkoagülabiliteye sebep verebilir. Ayrıca varfarin etkisi için ortalama 36 saatlik süreye gereksinim vardır. Standart heparin veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye KVA' ların eklenmesi uygun olur (117). K vitamini antagonistleri uluslararası normalizasyon değeri (INR) ile takip edilmektedir. Tedavide hedef INR' yi 2-3 arasında tutmaktır. Emziren annelerde oral antikoagülanlar, süte geçerler fakat bebekte kanama riski oluşturmazlar. Varfarin grubu oral antikoagülanlar pek çok ilaç ve besinle etkileşimde bulunurlar (Tablo 12, 13). Bu nedenle tedaviye başlamadan önce ayrıntılı anamnez alınmalıdır.

Tablo 12. Varfarin ile birlikte kullanılmaması gereken ilaçlar

<b><u>Antibiyotikler</u></b> -Sefaleksın -Sefradin -Sefalosporinler -Metronidazol -Kortimaksazol -Levofloksasin -Norfloksasin -Amoksisilin -Amoksisilin/klavunik asit -Doksisiklin -Flukanazol	<b><u>Antirombosit ajanlar</u></b> -Aspirin -Klopidogrel <b><u>Non steroid al antiinflatuar ajanlar (NSAİD)</u></b> COX-2 selektif NSAİD <b><u>Antidepresan ajanlar</u></b> Selektif seratonin reuptake inhibitörleri (SSRI) <b><u>Tramadol</u></b>
---	--

Tablo 13. Koagülasyonu etkileyen bitkiler

Grup	Örnekler
Kumarin içeren bitkiler	Kereviz, acı ağaç, maydanoz, karahindiba, anason, meyan kökü, papatya, At kestanesi, bohça otu, çarkıfelek çiçeği, çemen, dağ kestanesi, frenk inciri, ısırgan otu, kaşıkotu, kırmızı biber, kırmızı yonca, melekotu, melilot, parmakotu, sinameki, su rezenesi, su yoncası, tatlı yonca, yabani turp, yabani havuç, yabani kıvırcık salatası, yonca, zargan.
Antikoagülan özelliği olan bitkiler	Deniz yosunu, kara silcan
Salisilat içeren ve/veya antiplatelet özelliklere sahip olan bitkiler	Karahindiba, karanfil, yer elması, zencefil, ayakotu, demirhindi, fil kulağı, gilobru gERMİSEK, Ginseng, koyungözü, Kaşıkotu, keklik üzümü, meyankökü, sarımsak, su yoncası, sinameke, karayılan kökü ekstresi, su rezenesi, süt otu, söğüt, toz ağacı, anıt ağacı.
Fibrinolitik özelliklere sahip olan bitkiler	Kırmızı biber, sarımsak, soğan, ananas, Ginseng.
Koagülan özelliklere sahip olan bitkiler	Civanperçemi, kaşıkotu, ökseotu

#### 2.9.2.1.5. Yeni Oral Antikoagülanlar (YOAK)

Yeni oral antikoagülanlardan rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban direkt faktör Xa üzerine, dabigatran ise trombin üzerine direkt selektif inhibitör olarak etki gösterirler. Yeni oral antikoagülanlar; oral olmaları, hızlı etkileri, yarı ömürlerinin kısa olması, laboratuvar takip gerektirmemeleri, seyrek intrakraniyal kanama yapmaları, yiyecek ve ilaçlarla etkileşimlerinin az olması gibi avantajlara sahiptirler (117). Ancak bu ilaçların antidotlarının bulunmaması, kısa yarı ömürleri nedeniyle bir-iki doz atlandığında etkilerinin

kaybolması, geçerliliği ispatlanmış izlem metodlarının bulunmaması; obezite, yaşlılık, renal yetersizlik, kanser gibi özel durumlarda doz ayarlaması ve yönetim algoritmalarına sahip olmamaları günümüzde henüz giderilememiş dezavantajlarıdır (118). Son dönemde yapılan çalışmalar YOAK ile standart antikoagülan tedavilerin nüks ve majör kanama açısından karşılaştırmalarına yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalarda oral rivoroksaban ve apiksabanın standart antikoagülan tedavi ile karşılaştırıldıklarında PTE' nin erken mortalitesi ve nüks açısından etkinliğinde farklılık saptanmadığı, uzun süreli idame tedavisinde ise varfarine göre daha az majör kanamaya sebep oldukları tespit edilmiştir (120). Gebelerde, kanser hastalarında ve masif PTE olgularında, henüz yeterli kanıt olmadığından, kullanılmaları henüz önerilmemektedir.

#### **2.9.2.2.Trombolitik Tedavi**

Trombolitik tedavi trombüsü aktif olarak eriten ilaçlardır. Akut masif PTE' de hemodinaminin hızlıca düzeltilmesi gereken durumlarda kullanılır. Trombolitik ilaçlar; streptokinaz (SK), ürokinaz (UK), rekombinan doku plazminojen aktivatörüdür (rt-PA) iyi bilinenleridir, tenekteplaz ve reteplazise PTE' de yeni yeni kullanılmaya başlanmıştır (121,122). Trombolitik ilaçlarla trombüs rezolüsyonunun ilk 24 saat içinde heparine göre çok hızlı olduğu, buna karşılık izleyen 5-7 gün sonunda pulmoner perfüzyondaki düzelmelerin benzer düzeyde kaldığı gösterilmiştir. Kardiyojenik şok ve persistan hipotansiyon akut masif PTE' de trombolitik tedavi için ana iki endikasyondur (123,124).

Hipotansiyonun görülmediği seçili yüksek riskli hastalarda eğer sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ kalp boşluklarında serbest trombüs, patent foramen ovale ve geniş perfüzyon defektleri var ise, kanama riskinin düşük olduğu vakalarda trombolitik tedavi önerilir (125,126). Trombolitik tedavi ilk 48 saat içinde uygulandığında daha etkilidir. Etkinliği ilk 7 günden sonra belirgin olarak azalmaktadır. Semptomların başlangıcından itibaren 14 gün geçtikten sonra uygulanması önerilmez (127). Streptokinaz, beta-hemolitik streptokok

kültüründen elde edilmektedir. Bu nedenle allerjik reaksiyonlar ve hipotansiyon gibi yan etkileri daha fazladır. Streptokinaz antijenik yapıda olduğu için bir defa uygulandıktan sonra altı ay süreyle yeniden kullanılamaz. Rt-PA diğer iki trombolitiğe göre hızlı infüzyon zamanı ve hızlı etki süresi sahiptir. Bu nedenle hemodinaminin hızlıca düzeltilmesi için tercih edilmektedir. İki saatlik rt-PA infüzyonu sonrası pulmoner arter basıncında ortalama %30 düşme ve kardiyak indekste %15 artma sağlanır (128).

Trombolitik tedavi, kanama riskini artırır ve intrakraniyal hemorajiye neden olabilir. Tedavinin kontrendike olduğu durumlar iyi bilinmelidir (tablo 11). Çeşitli çalışmalardan bildirilen kümülatif majör kanama oranı %13 civarındadır.

Tablo 14. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları

<b>Mutlak</b>	<b>Görel</b>
Aktif iç kanama/bilinen kanama riski Aktif intrakraniyal kanama/kuşkusu Hemorajik veya nedeni bilinmeyen inme Son altı ay içindeki iskemik inme Santral sinir sistemi tümörleri İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyon / anevrizma Son üç hafta içindeki majör travma /cerrahi/ kafa travması Son bir ayda gastrointestinal kanama	Son altı ay içindeki geçici iskemik atak Gebelik veya postpartum döneminin ilk haftası Dışarıdan komprese edilemeyecek invazif girişim yeri Travmatik resüsitasyon Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç >180 mmHg) İlerlemiş karaciğer hastalığı İnfektif endokardit, diyabetik retinopati Aktif peptik ülser Geçirilmiş iç kanama Oral antikoagülan tedavi

Kanama riski nedeniyle trombolitik tedavi alamayan, trombolitik tedaviye yanıt alınamayan veya kritik durumu, sistemik trombolitik tedavinin etkili olma süresini beklemeye izin vermeyen, seçilmiş masif PTE' li hastalarda eğer yeterli deneyim mevcutsa, girişimsel kateter veya cerrahi yöntemlerle pulmoner embolektomi önerilir.

### **2.9.3.Cerrahi Tedavi**

#### **2.9.3.1.Cerrahi Embolektomi**

Pulmoner arterlerin cerrahi olarak insizyonu ile doğrudan gözlenerek, segment düzeyine kadar pıhtı temizliği yapılması işlemine denir. 1924 yılında beri uygulanan bir işlemdir. Kontrendikasyon nedeniyle trombolitik tedavi yapılamayan, veya trombolitik tedaviye yanıt alınamamış, ya da trombolitik tedaviye alınacak yanıt süresinin dahi beklenmesi mümkün olmayan, hemodinamik bozukluğu ileri düzeyde olan masif PTE olgularında uygulanır (129). Takip sırasında hemodinamisi her an bozulabilecek, trombolitik tedavi açısından major kanama riski olan, yüksek olasılıklı submasif olgularda cerrahi veya kateter embolektomi yöntemi ise alternatif bir seçenek olarak düşünülmelidir. Masif PTE olgularında özellikle sağ kalpteki serbest trombüs, yüksek oranda morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle sağ kalp boşluklarında trombüs saptandığında ve patent foramen ovale içinde görülen paradoksal emboli olgularında cerrahi embolektomi ilk tedavi seçeneğidir (131). Güncel çalışmalarda perioperatif mortalitenin yıllar içinde giderek azalarak < %6'ya kadar gerilediği bildirilmiştir. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon varlığında gelişen akut PTE, gastrointestinal sistem kanamaları başta olmak üzere aktif kanama varlığı cerrahi embolektomi için kontrendikasyon yaratan durumlardır (132).

#### **2.9.3.2.Perkütan Kateter ile Girişimsel Tedavi**

Masif ve bazı seçilmiş submasif PTE olgularında, trombolitik tedaviye kontrendikasyon varsa veya trombolitik tedaviye yanıt alınamamış ise cerrahi embolektomiye alternatif olarak perkütan girişimsel kateter teknikleri ile reperfüzyon tedavisi yapılmalıdır. Girişimsel kateter embolektomi günümüzde; pigtail veya balon kateterleri ile trombüs fragmantasyonu, hidrodinamik kateterlerle reolitik trombektomi, aspirasyon kateterleri ile emici trombektomi ve rotasyonel trombektomi gibi farklı tekniklerle yapılmaktadır (133). Ayrıca trombolitik tedavi verilmesinde sakınca olan fakat tedaviden fayda göreceği düşünülen hastalarda kateter ile trombolitik tedavi lokal olarak

uygulanabilir (134). Kateterle uygulanan düşük doz rt-PA (0,5-1 mg/saat) lokal trombolitik tedavi ile sağ ventrikül disfonksiyonu, 24-48 saat içinde düzelir (135). Perkütan kateter tekniklerinin uygulandığı, 29 retrospektif ve 6 prospektif non-randomize çalışmayı (toplam 594 hasta) içeren bir meta-analizde; başarı oranı (hemodinami ve hipoksemide düzelmeye, sağ olarak taburculuk gibi) %86,5 olarak bildirilmiştir. Ancak hastaların yarısından fazlasına kateter embolectomi ile birlikte lokal trombolitik tedavi uygulandığından, bu tekniklerin gerçek başarı oranı tam olarak bilinmemektedir.

### **2.9.3.3.Venöz filtreler**

Venöz sistemden kaynaklanan tekrarlayıcı embolik atakların önlenmesinde, antikoagülan ilaçlara karşı mutlak kontrendikasyonu bulunan vakalarda önerilen bir yöntemdir. Genellikle vena kava inferiorun (VKİ) infrarenal kısmına konulmaktadır. Fakat renal trombüs varlığında suprarenal de konulabilir. Kalıcı ve geçici olan tipleri vardır. Geçici filtreler, antikoagülan tedavi kontrendikasyonun ileride ortadan kalkabileceği düşünülen durumlarda ve uzun dönem yaşam beklentisi olanlarda tercih edilir, sonrasında çıkartılmalıdır. Aksi takdirde vena kava penetrasyonu, filtrenin yer değiştirmesi ve trombozu gibi komplikasyonlar görülebilir (136). Kalıcı filtrelerde en çok görülen komplikasyonlar; DVT gelişimi, VKİ trombüsü, filtrenin migrasyonu, vena kava inferiora penetrasyonu, damar duvarı erozyonuna bağlı retroperitoneal hemoraji, filtrenin kırılması veya parçalanması, alt ekstremitelerde kronik venöz yetmezlik, filtrede trombüs oluşumuna bağlı tekrarlayıcı PTE ve filtrenin trombotik tıkanmasıdır (137). Filtrelerin etkinliği ile ilgili yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma yoktur. Yapılan prospektif, kontrollü çalışmalarda VKİ filtrelerinin PTE gelişimini azalttığı, ancak PTE mortalitesini değiştirmediği saptanmıştır.



### 3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmamıza SBÜ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 22.03.2017 tarihli 2012-KAEK-15/1379 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. Çalışmamız SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp A.D Erişkin Acil servisine (Gülhane Askeri Tıp Akademisi 01.09.2016 tarihinde SBÜ bünyesine devredilerek adı değişmiştir.) 01.01.2012 ve 31.12.2016 tarihleri arasında başvurmuş, PTE ön tanısı ile araştırılmış hastaların incelenmesinin planlandığı retrospektif tanımlayıcı bir araştırmadır.

Acil Servise belirtilen zaman aralığında başvuran 18 yaşından büyük, her iki cinsten hastalar içinde hastane kayıt sistemine (ASOS/Askeri Sağlık Otomasyon Sistemi ve FONET HBYS/Hastane Bilgi Yönetim Sistemi) Pulmoner embolizm İCD tanı kodları girilerek retrospektif olarak tarandı. Toplamda 442 hasta verisine ulaşıldı. Tarama sonucunda birden fazla başvurusu olan 82 hastanın ilk başvuruları esas alındı. Hastaların laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri hastane otomasyon sistemi üzerinden incelendi. PTE tanısının BTA veya V/Q Sintigrafisi ile teyit edildiği veya dışlandığı olgular çalışmaya dahil edildi. Bu şartları sağlayan 295 hasta dosyası kayıt altına alındı. 184 hastada BTA ve ya V/Q Sintigrafisi ile doğrulanmış PTE tespit edildi; 111 hastada görüntüleme yöntemlerinde PTE tespit edilmedi. Hastaların acil servis muayene formları hastane arşivinden bulunarak klinik veriler kayıt altına alındı. Hastaneye yatırılarak takip edilen hastalar için hasta yatış dosyası incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri kayıt edildi. Kazanılmış risk faktörlerinden; son 3 ay içinde geçirilmiş majör-minör cerrahi operasyonları, alt ekstremitte kırık/kırığı, spinal kord yaralanmaları, travma gibi immobilizasyona neden olan durumlar ve > 3 gün süreli immobilizasyon öyküsü, son 1 yıl içinde aktif kanser varlığı ve kemoterapi ve radyoterapi tedavileri, Konjestif kalp yetmezliği, myokard infarktüsü, inme, diabetes mellitus, KOAH, hipertansiyon, Hormon replasman tedavisi, uzun süreli seyahat gibi kazanılmış risk faktörleri varlığı tarandı ve kaydedildi. Hastanemiz protokolü gereği PTE için genetik analizde Faktör V leiden

mutasyonu, MTHFR C677T mutasyonu ve Faktör 2 protrombin g20210a mutasyonu ayrıca antifosfolipid sendromu taranmaktadır. Bu nedenle Genetik risk faktörlerinden; Faktör V leiden mutasyonu, MTHFR C677T mutasyonu ve Faktör 2 protrombin g20210a mutasyonu, otoimmün hastalıklardan antifosfolipid sendromu saptanan hastalar belirlendi, sonuçları kayıt edildi. Ayrıca hastaların acil servise başvuru anında ki klinik olasılık değerleri Wells ve Revize Geneva Skorlama sistemleri kullanılarak hesaplandı. PTE açısından Wells skorlama sistemine göre 6'dan fazla puan alanlar yüksek, 2-6 arası puan alanlar orta ve 2'den az puan alanlar düşük olasılık gruplarına ayrıldı. Revize Geneva skorlama sistemine göre 11'den fazla alanlar yüksek, 4-10 arası alanlar orta, 3' den az puan alanlar düşük klinik olasılık olarak gruplara ayrıldı. Klinik olasılık gruplarında pulmoner emboli tanısı alan ve pulmoner emboli tanısı almayan hastalar belirlendi. PTE tanısı alan hastaların her iki skorlama sisteminin klinik olasılık gruplarına göre sahip oldukları risk faktörleri dağılımı belirlendi. Her iki skorlama sisteminin tanısal doğruluğu birbiri ile karşılaştırıldı.

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 20.0 paket programı ile analiz edildi. Kategorik sınıflandırılan değişkenler sıklık ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma olarak verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları "Kolmogorov-Smirnov testi" kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında, iki grup için "bağımsız örneklem t-testi", ikiden çok grup için "tek yönlü ANOVA", kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için "Pearson Ki-Kare", bağımlı gruplar için "Mc-Nemar" testi kullanıldı. Skorlama sistemlerinin tanısal değeri ROC eğrisi ile karşılaştırıldı. Risk faktörlerinin Pulmoner Emboli gelişiminde etkili olup olmadığının incelenmesi için "Lojistik Regresyon Analizi" yapıldı. Tüm analizler için  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Acil Servisine 01.01.2012 ile 31.12.2016 tarihleri arasında başvuran ve acil serviste PTE şüphesi ile BT Angiyografi tetkiki yapılan 295 olgu çalışmamıza alındı.

Çalışmamıza alınan 295 olgunun %52,9'u (156 kişi) erkek %47,1'i (139 kişi) ise kadınlardan oluşmaktadır.(Tablo15)

Tablo 15. Bireylerin Cinsiyetlerine Göre Dağılımı

Cinsiyet	N	%
Erkek	156	52,9
Kadın	139	47,1
Toplam	295	100,0

Yaş aralığı 21-92 olan hasta grubunun yaş ortalaması  $59,25 \pm 19,984$  olarak bulundu. Tüm bireylerin yaş dağılımı incelendiğinde, bireylerin %21,4'ü (63 kişi) 40 yaş ve altında, %30,3'ü (89 kişi) 40-65 yaş arasında ve %48,3'ü (142 kişi) 65 yaş ve üzerinde olduğu belirlenmiştir. Bireylerden 80 yaş ve üzerinden olanların sayısı ise 52 (%17,6) olarak gözlenmiştir. (Tablo 16)

Tablo 16. Bireylerin Yaşlarına Göre Dağılımı

Yaş	N	%
18-40 yaş arası	63	21,4
40-65 yaş arası	89	30,3
≥65 yaş	142	48,3
Toplam	294	100,0

Çalışma kapsamındaki tüm bireylerin tanı dağılımı incelendiğinde, bireylerin 184'ünde (%62,4) PTE saptanırken, 111' inde (% 37,6) PTE tespit edilmedi. (Tablo 17)

Tablo 17. Bireylerin Tanılarına Göre Dağılımı

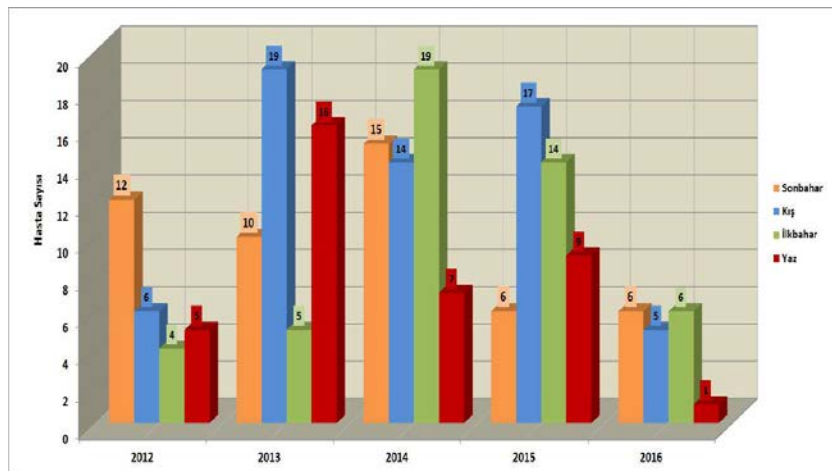
Tanı	N	%
PTE (+)	184	62,4
PTE (-)	111	37,6
Toplam	295	100,0

Çalışmamızda saptanan PTE olgularının yıllara göre (Şekil 3) ve mevsimlere (Şekil 4) göre dağılımı gösterilmiştir. Beş yıllık süre içinde; 105 olgu 2013-2014 yıllarında PTE tanısı almıştır. Mevsimlere göre beş yıllık sürede kış aylarında 60, sonbahar aylarında 47, ilkbahar aylarında 47 ve yaz aylarında 37 PTE tanısı konulduğu tespit edilmiştir.

Şekil 3. Yıllara Göre Hasta Dağılımı



Şekil 4. Yıllara Göre Mevsimsel Hasta Dağılımı



Bireylerin cinsiyet ve tanılarına göre yaş dağılımı incelendiğinde erkeklerde yaşa göre PTE pozitifliği sayısı homojen bir seyir göstermektedir. Kadınlarda ise yaş arttıkça PTE pozitifliğinin arttığı dikkat çekmektedir. Tüm örneklem sonuçları incelendiğinde de yaş arttıkça PTE pozitifliğinin arttığı tespit edilmiştir. (Tablo 18)

Tablo 18. Olguların Cinsiyet ve Tanılarına Göre Yaşlarının Dağılımı

Yaş Aralığı	Erkek		Kadın		Toplam n (%)	
	PTE (+)	PTE (-)	PTE (+)	PTE (-)	PTE (+)	PTE (-)
18-40 yaş arası	34 (11,2)	20 (6,8)	1 (0,3)	9 (3,1)	35 (11,6)	29 (9,9)
40-65 yaş arası	29 (9,9)	15 (5,1)	29 (9,9)	16 (5,4)	58 (19,7)	31 (10,5)
≥65 yaş	33 (11,2)	25 (8,5)	58 (19,7)	26 (8,8)	91 (31,0)	51 (17,3)

Olguların tanı gruplarına göre yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı sonucuna varılmıştır. Yine benzer şekilde olguların tanı grupları ile cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır. ( $p>0.05$ ) (Tablo 19)

Tablo 19. Olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

	PTE (+)	PTE (-)	Toplam	%95 Güven Aralığı	P değeri
Yaş	60,71±19,076	56,85±21,266	59,25±19,984	56,96-61,55	0,108*
Cinsiyet (E/K)	96/88	60/51	156/139	N/A	0,810**
Toplam	184	111	295		

\* Bağımsız örneklem T-testi, \*\* Ki-kare testi.

Çalışmamızda olgularımız sahip olduğu risk faktörleri tespit edildi. PTE (+) ve PTE (-) olguların risk faktörlerine göre karşılaştırması yapılmıştır.

Olguların 142' sinde ileri yaş tespit edildi ve bunların 91' inde (%31) PTE saptandı. 56 olguda (%19) son 1 yıl içinde aktif kanser öyküsü mevcuttu ve bunların 41' inde (%13,9) PTE tespit edildi. 51 olguda son 3 ay içerisinde geçirilen cerrahi operasyon tespit edildi, bu olgulardan 38 'inde (%12,9) PTE saptandı. 45 olguda immobilizasyon öyküsü tespit edildi, bu olguların 31' inde (%10,5) PTE saptandı. 42 olguda DVT bulguları tespit edildi, bu olguların 30' unda (%10,2) PTE saptandı. 30 olguda KKY saptandı ve bunların 22' sinde (%7,5) PTE saptandı. 96 olguda HT tespit edildi, bunların 64' ünde (%21,7) PTE saptandı. iskemik SVO tespit edilen 11 olgunun 6' sında (%2,0), KOAH/Astım tespit edilen 46 olgunun 28' inde (%9,5), KAH/Mİ tespit edilen 30 olgunun 16' sında (%5,4), AF tespit edilen 32 olgunun 2' inde (%7,1), DM tespit edilen 39 olgunun 23' ünde (%7,7) PTE saptandı. PTE(+) olan hasta grubunda PTE (-) olan hasta grubuna göre risk faktörlerinden Cerrahi operasyon, immobilizasyon, Malignite, DVT, KKY ve HT' de istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. (p<0,05) (Tablo 20)

Tablo 20. PE(+) ve PE (-) hasta gruplarında risk faktörlerinin karşılaştırılması

Risk Faktörü	PTE (+)	PTE (-)	p
	n %	n %	
≥65 Yaş	91 (31,0)	51 (17,3)	0,320
Malignite	41 (13,9)	15 (5,1)	0,001*
Cerrahi Operasyon ( Son 3 Ay)	38 (12,9)	13 (4,4)	0,021*
İmmobilizasyon	31 (10,5)	14 (4,7)	0,018*
DVT	30 ( 10,2)	12 (4,1)	0,005*
KKY	22 (7,5)	8 (2,7)	0,011*
SVO	6 (2,0)	5 (1,7)	0,763
KOAH/Astım	28 (9,5)	18 (6,1)	0,140
KAH/ Mi	16 (5,4)	14 (4,7)	0,715
AF	21 (7,1)	11 (3,7)	0,077
HT	64 (21,7)	32 (10,8)	0,001*
DM	22 (7,5)	16 (5,4)	0,330
Genetik risk Faktörleri	45 (15,2)	-	N/A

\*p<0,05, n=295 , Ki-kare testi.

Çalışmamızda PTE tanısı alan grubun risk faktörlerinin dağılımı ve oransal değerleri tablo 21 de gösterilmiştir.

Tablo 21. PTE (+) olan grupta risk faktörlerinin dağılımı

<b>PTE (+) olan grupta risk faktörlerinin dağılımı</b>		
	<b>n (184)</b>	<b>%</b>
<b>≥65 Yaş</b>	91	49,4
<b>İmmobilizasyon</b>	31	16,8
<b>Cerrahi Operasyon ( Son 3 Ay)</b>	38	20,6
<b>Malignite</b>	41	22,2
<b>DVT</b>	30	16,3
<b>KKY</b>	22	11,9
<b>SVO</b>	6	3,2
<b>KOAH/Astım</b>	28	5,2
<b>KAH/ Mİ</b>	16	8,6
<b>AF</b>	21	11,4
<b>HT</b>	64	34,7
<b>DM</b>	23	12,5
<b>Genetik risk Faktörleri</b>	45	24,4

Çalışmamızda PTE tanısı alan grupta 38 olguda son 3 ayda geçirilmiş cerrahi operasyon tespit edildi. Kalça-Diz protez operasyonları 14 olgu (% 36,8) ile en çok görülen cerrahi operasyon, Major Abdominopelvik cerrahiler ise 8 olgu (% 21) ile 2. sırada yer aldı. Geri kalan cerrahi operasyonların dağılımı ise; Atroskopik diz cerrahisi 4 olgu (% 10,5), Alt ekstremite damar cerrahisi 3 olgu (% 7,8), Göğüs cerrahisi 3 (% 7,8), Nöroşirurjikal cerrahi 3 olgu (% 7,8), Diğer ortopedik cerrahi 2 olgu (% 5,2), Vertebra cerrahisi 1 olgu (% 2,6) olarak tespit edilmiştir. (Tablo 22)

Tablo 22. PTE (+) olan grupta cerrahi operasyonların dağılımı

<b>Cerrahi operasyon</b>	<b>n (%)</b>
Kalça-Diz protez operasyonu	14 (% 36,8)
Major Abdominopelvik cerrahi	8 (% 21)
Atroskopik diz cerrahisi	4 (% 10,5)
Alt ekstremitte damar cerrahisi	3 (% 7,8)
Göğüs cerrahisi	3 (% 7,8)
Nöroşirurjikal cerrahi	3 (% 7,8)
Diğer ortopedik cerrahiler	2 (% 5,2)
Vertebra cerrahisi	1 (% 2,6)
Toplam	38 (100)

Çalışmamızda PTE tanısı alan grupta malignitenin tiplerine göre dağılımı; akciğer kanseri 12 olgu (%29,2) ile ilk sırada yer aldı. SSS (Beyin+ Hipofiz) kanserleri 7 olgu (% 17) ile ikinci sırada, meme kanserleri 6 olgu (%14,6) ile üçüncü sırada yer aldı. Geri kalanlar ise GİS kaynaklı kanserler 6 olgu (%14,6), Ürogenital kanserler 4 olgu (%9,7), Hematolojik kanserler 3 olgu (%7,3), Prostat kanseri 2 olgu (%4,8), Renal kanserler 1 olgu (%2,4) olarak sıralanmıştır. (Tablo 23)

Tablo 23. PTE (+) olan grupta malignite tipleri dağılımı

<b>Malignite</b>	<b>n (%)</b>
Akciğer CA	12 (%29,2)
SSS (Beyin+ Hipofiz)	7 (% 17)
Meme	6 (%14,6)
GİS kaynaklı malignite	6 (%14,6)
Ürogenital	4 (%9,7)
Hematolojik	3 (%7,3)
Prostat	2 (%4,8)
Renal Cell CA	1 (%2,4)
Toplam	41 (100)



Hastanemizde genetik analiz PTE tespit edilen hasta grubunda çalışılmaktadır. 45 olguda (%24,4) mutasyon saptanmıştır. Mutasyon gözlenen bireylerdeki mutasyonların dağılımı tablo 21’de yer almaktadır. Gen mutasyonu gözlenen bireylerin 15’ inde (%33,3) Faktör V Leiden mutasyonu, 10’ unda (%22,2) Faktör 2 protrombin g20210a mutasyonu, 14’ ünde (%31,1) MTDFR C677T mutasyonu tespit edilmiştir. Gen analizi dışında 6 olguda (%13,3) Antifosfolipid Sendromu saptanmıştır. (Tablo 24)

Tablo 24. Bireylerin Gen Mutasyon Dağılımı

Gen Mutasyonları	N	%
Faktör V Leiden Mutasyonu	15	33,3
Faktör 2 protrombin g20210a	10	22,2
MTDFR C677T Mutasyonu	14	31,1
Antifosfolipid Sendromu	6	13,3
Toplam	45	100,0

Çalışma kapsamındaki bireylerin yaş gruplarına göre bireylerde gözlenen risk faktörlerinin sayısı arasında fark olup olmadığı incelendi. Yaş gruplarına göre bireylerde gözlenen risk faktörlerinin sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olduğu sonucuna varılmıştır. (ANOVA Testi) (  $F=8,769$ ,  $p=0,000$  ) (Tablo 25)

Bireylerde yaş arttıkça risk faktörü sayısında artış görülmektedir. 80 yaş ve üzeri olan bireylerin ortalama risk faktörü sayısına bakıldığında ortalamanın 2,37 çıktığı görülmüştür.

Tablo 25. Olguların Yaşına Göre Risk Faktörü Sayısının Değerlendirilmesi

Yaş	N	Ortalama	Standart Sapma	ANOVA Testi	
				F	p
≤40 yaş	63	1,48	0,931	8,769	0,000
40-65 yaş	89	1,81	1,260		
≥65 yaş	142	2,27	1,478		

Çalışma kapsamındaki bireylerin cinsiyetlerine göre bireylerde gözlenen risk faktörlerinin sayısı arasında fark olup olmadığının incelendi. Cinsiyetlerine göre bireylerde gözlenen risk faktörlerinin sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olmadığı sonucuna varılmıştır. (Bağımsız Örneklem T-Testi,  $p < 0,005$ ) ( $t = -1,138$ ,  $p = 0,256$ ) (Tablo 26)

Tablo 26. Olguların Cinsiyetine Göre Risk Faktörü Sayısının Değerlendirilmesi

Cinsiyet	N	Ortalama	Standart Sapma	Bağımsız T-Testi	
				t	p
Erkek	156	1,87	1,289	-1,138	0,256
Kadın	139	2,05	1,406		

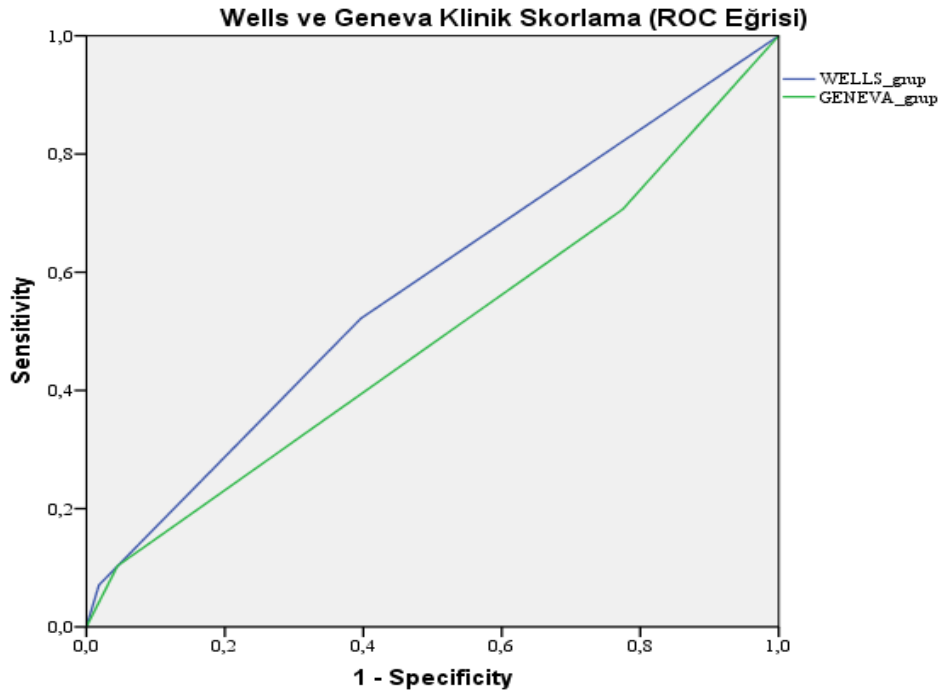
Çalışmamıza alınan tüm olgular Wells ve Revize Geneva klinik Skorumaya kurallarına göre olasılık gruplarına ayrılmıştır. PTE saptanan 184 olguda Wells klinik skorlama sistemine göre yüksek olasılık grubunda 13 olgu (%4,4) yer almışken, orta olasılık grubunda 83 olgu (%28,1), düşük olasılık grubunda ise 88 olgu (%29,89) yer almıştır. PTE saptanmayan olgularda Wells' e göre 2 olgu (0,7) yüksek olasılık grubunda, 42 olgu (%14,2) orta olasılık grubunda ve 6 olgu (22,7) düşük olasılık grubunda yer almıştır. Revize Geneva klinik skorlama sistemine göre PTE tanısı almış olgularda 19 olgu (%6,4) yüksek olasılık grubunda, 111 olgu (%37,6) orta olasılık grubunda ve 54 olgu (%18,3) düşük olasılık grubunda yer almıştır. PTE saptanmayan olgularda ise Revize Geneva klinik skorlama sistemine göre 5 olgu (%1,7) yüksek olasılık grubunda, 81 olgu (27,5) orta olasılık grubunda ve 25 olgu (%8,5) düşük olasılık grubunda yer almıştır. PTE saptanan ve PTE saptanmayan olgular bu iki skorlama sistemi içinde olasılık gruplarına göre karşılaştırılmıştır. Wells skorlama sistemi ile yüksek ve orta olasılıklı tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir. ( $p = 0,035$ )(Tablo.27)

Receiver Operating Characteristic (ROC) Eğrisi ile iki skorlama sisteminin tanısal değeri karşılaştırıldığında AUC değeri Wells'te daha yüksek saptanmıştır. (Wells AUC: 0,572, Geneva AUC: 0,490), (Şekil 5)

Tablo 27. Wells ve Revize Geneva Klinik Skorlamalarının PTE'yi Tanıma Başarısı

Klinik Skorlama		PTE (+)		PTE (-)		p
		n	%	n	%	
Wells	Düşük	88	29,8	67	22,7	0,035*
	Orta	83	28,1	42	14,2	
	Yüksek	13	4,4	2	0,7	
Geneva	Düşük	54	18,3	25	8,5	0,055
	Orta	111	37,6	81	27,5	
	Yüksek	19	6,4	5	1,7	

\*p<0,05



Şekil 5. Wells ve Geneva Klinik Skorlamasının ROC Eğrisi ile Karşılaştırılması

1

Çalışma kapsamındaki olgular yüksek, orta ve düşük olasılık gruplarına ayrıldıktan sonra Wells klinik skora sistemi ile Geneva klinik skora sistemi arasındaki uyum açısından incelendi. PTE(+) ve PTE (-), sadece PTE (+) ve sadece PTE (-)olarak ayrı ayrı incelendi.

PTE(+) ve PTE (-) tüm olguların olasılık gruplarının Wells ve Geneva Klinik Skora Sistemlerine göre karşılaştırılması Tablo 28’ de gösterildi.

Tablo 28. Olguların Wells ve Geneva Klinik Skora Sistemlerinin Karşılaştırılması

Tüm Olgular		REVİZE GENEVA			Toplam (%)	p
		Düşük (%)	Orta (%)	Yüksek (%)		
WELLS	Düşük (%)	73 (24,7)	82 (27,8)	0 (0,0)	155 (52,5)	0,000
	Orta (%)	5 (1,7)	108 (36,6)	12 (4,1)	125 (42,4)	
	Yüksek (%)	1 (0,3)	2 (0,7)	12 (4,1)	15 (5,1)	
Toplam (%)		79 (26,8)	192 (65,1)	24 (8,1)	295 (100,0)	

PTE tanısı alan hastalar Wells ve Revize Geneva skora sistemine göre olasılık gruplarında karşılaştırıldı. Wells 13 olguyu yüksek olasılıklı olarak tanımlarken Revize Geneva 19 olguyu yüksek olasılıklı olarak tanımlamıştır. Revize Geneva’ya göre, Wells’ in yüksek olasılık olarak bulduğu 13 olgunun 10’ u yüksek olasılıklı, 2’ si orta olasılıklı ve 1’ i düşük olasılıklı bulundu. Wells 83 olguyu orta olasılıklı olarak tanımlarken Revize Geneva 111 olguyu orta olasılıklı olarak tanımlamıştır. Revize Geneva’ya göre, Wells’ in orta olasılıklı olarak bulduğu 83 olgunun 69’ u orta olasılıklı 9’ u yüksek olasılıklı ve 5’ i düşük olasılıklı bulundu. Wells 88 olguyu düşük olasılıklı olarak tanımlarken Revize Geneva 54 olguyu düşük olasılıklı olarak tanımlamıştır. Wells’ in düşük olasılık olarak bulduğu 88 olgu Revize Geneva tarafından 48’ i düşük olasılıklı, 40’ ı orta olasılıklı bulundu. Wells tarafından düşük olasılık olarak bulunan hiçbir olgu Revize Geneva tarafından yüksek olasılıklı bulunmadı. Revize Geneva’ ya göre yüksek olasılıklı saptanan 19 olgudan 10’u Wells tarafından da yüksek olasılıklı, 9’ u orta olasılıklı olarak bulundu. Revize Geneva tarafından yüksek olasılıklı saptanan hiçbir olgu Wells tarafından düşük olasılıklı bulunmadı. PTE saptanan olgularda Wells

linik skorlama sistemi, Revize Geneva klinik skorlama sistemi ile uyumlu olduğunu bulunmuştur. (Mc-Nemar testi,  $p<0,05$ ) (Tablo 29)

Tablo 29. PTE(+) Bireylerde Wells ve Geneva Klinik Skorlama Sistemlerinin Karşılaştırılması

PTE(+) Olgular		GENEVA			Toplam (%)	p
		Düşük (%)	Orta (%)	Yüksek (%)		
WELLS	Düşük (%)	48 (26,1)	40 (21,7)	0 (0,0)	88 (47,8)	*0,000
	Orta (%)	5 (2,7)	69 (37,5)	9 (4,9)	83 (45,1)	
	Yüksek (%)	1 (0,5)	2 (1,1)	10 (5,4)	13 (7,1)	
Toplam (%)		54 (29,3)	111 (60,3)	19 (10,3)	184 (100,0)	

\*Mc-Nemar testi  $p<0,05$

PTE saptanmayan olguların karşılaştırılmasında; Wells 67 olguyu düşük olasılıklı olarak tanımlarken Revize Geneva 25 olguyu düşük olasılıklı olarak tanımlamıştır. Wells' e göre düşük olasılık grubunda olan 67 olgunun Revize Geneva' ya göre 25' i düşük olasılık grubunda, 42' si orta olasılık grubunda yer aldı. Wells' in düşük olasılık dediği hiçbir olgu Revize Geneva tarafından yüksek olasılıklı bulunmadı. Wells 42 olguyu orta olasılıklı olarak tanımlarken Revize Geneva 81 olguyu orta olasılıklı olarak tanımlamıştır. Wells' e göre orta olasılık grubunda olan 42 olgunun Revize Geneva' ya göre 39' u orta olasılıklı ve 3' ü yüksek olasılıklı olarak bulundu. Wells' e orta olasılıklı olan hiçbir olgu Revize Geneva tarafından düşük olasılıklı bulunmadı. Wells 2 olguyu yüksek olasılıklı olarak tanımlarken Revize Geneva 5 olguyu yüksek olasılıklı olarak tanımlamıştır. Wells' e göre yüksek olasılıklı olan 2 olgu da Revize Geneva' ya göre yüksek olasılıklı bulundu. PTE saptanmayan olgularda Wells klinik skorlama sistemi, Revize Geneva klinik skorlama sistemi ile uyumlu olduğunu bulunmuştur. (Mc-Nemar testi,  $p<0,05$ ) (Tablo 30)

Tablo 30. PE(-) Bireylerde Wells ve Geneva Klinik Skorlama Sistemlerinin Karşılaştırılması

PE(-) Bireyler		GENEVA			Toplam (%)	p
		Düşük (%)	Orta (%)	Yüksek (%)		
WELLS	Düşük (%)	25 (22,5)	42 (37,8)	0 (0,0)	67 (60,4)	*0,000
	Orta (%)	0 (0,0)	39 (35,1)	3 (2,7)	42 (37,8)	
	Yüksek (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	2 (1,8)	
Toplam (%)		25 (22,5)	81 (73,0)	5 (4,5)	111 (100,0)	

\*Mc-Nemar testi p<0,05

PTE saptanan hastalarda  $\geq 65$  yaş, malignite, cerrahi operasyon, immobilizasyon, DVT ve KKY gibi risk faktörlerinin Wells ve Revize Geneva klinik skorlama sistemine ve olasılık gruplarına göre dağılımı incelendi. Yüksek olasılık ve orta olasılık grubunda, her iki skorlama sisteminde de bu parametrelerin oranları birbirine yakın bulundu. Düşük olasılık grubunda Wells skorlama sisteminde göre risk faktörlerinden yaş, cerrahi operasyon ve immobilizasyon yüzdelerinde Revize Geneva skorlama sistemine göre yüksek bulunmuştur. Wells' e göre düşük olasılık olan hasta grubunda  $\geq 65$  yaş 39 olgu (%42,9), cerrahi operasyon 7 olgu (% 43,8), immobilizasyon 15 olgu (% 48,4) bulunmaktadır. Buna karşın Revize Geneva' ya göre  $\geq 65$  yaş 17 olgu (% 18,7), cerrahi operasyon 2 (% 12,5), immobilizasyon 11 olgu (%35,5) bulunmaktadır. (Tablo 31)

Tablo 31. PTE (+) Olgularda Wells ve Geneva Klinik Skorlama Sistemlerinde Olasılık gruplarına göre risk faktörlerinin dağılımı

PE (+) hastalar	Yüksek Olasılık Grubu		Orta Olasılık Grubu		Düşük Olasılık Grubu	
	Wells n(%)	R. Geneva n(%)	Wells n(%)	R. Geneva n(%)	Wells n(%)	R. Geneva n(%)
≥65 yaş (n:91)	8 (8,8)	12 (13,2)	44 (48,4)	62 (68,1)	39 (42,9)	17 (18,7)
Malignite (n:41)	5 (12,2)	5 (12,2)	26 (63,4)	28 (68,3)	10 (24,4)	8 (19,5)
Cerrahi (n:38)	12 (31)	4 (10,5)	18 (48)	32 (84)	8 (21)	2 (5,5)
İmmobilizasyon (n:31)	1 (3,2)	3 (9,7)	15 (48,4)	17 (54,8)	15 (48,4)	11 (35,5)
DVT (n:30)	9 (30,0)	17 (56,7)	20 (66,7)	13 (43,3)	1 (3,3)	-
KKY (n:22)	1 (4,5)	2 (9,1)	10 (45,5)	13 (59,1)	11 (50,0)	7 (31,8)
HT (n:64)	5 (7,8)	4 (6,2)	24 (37,5)	40 (62,5)	35 (54,6)	20 (31,2)

Risk faktörlerine göre olgularda PTE gelişiminin değerlendirilmesi için Lojistik Regresyon Analizi kullanıldı. Kurulan modelde, bağımlı değişkenler; PTE (+) ve PTE (-) olarak alındı, Bağımsız değişkenler; Yaş, Malignite, Cerrahi Operasyon, İmmobilizasyon, DVT, KKY ve HT olarak alındı. İstatistiksel olarak kurduğumuz modelin uygun olduğu sonucuna varıldı. (Hosmer and Lemeshow Test,  $p=0,461$ ) ( $p > 0,05$ ) (Tablo 28)

Tablo 32. Hosmer and Lemeshow Test ile modelin uygunluğu

Basamak	Ki-Kare	SD	p
1	7,727	8	0,461*

\* $p > 0,05$

Lojistik Regresyon Analizi ile 7 parametrenin PTE gelişmesinde etkili olup olmadığı araştırıldı. Bu parametrelerden yaş ( $p=0,049$  OR=1,006), malignite ( $p=0,028$  OR=1,713), cerrahi operasyon ( $p=0,012$  OR=3,009), immobilizasyon ( $p=0,041$  OR=1,390), DVT ( $p=0,023$  OR=1,747), KKY ( $p=0,034$  OR=1,618) ve HT ( $p=0,036$  OR=1,601) olarak tespit edildi. Buna göre yaşın artışı OR=1,006 kat, cerrahi operasyon geçirmek OR=3,009 kat, immobilizasyon

OR=1,390 kat, DVT OR=1,747 kat, KKY OR=1,618 kat, HT OR=1,601 kat PTE riski oluşturmaktadır. (Tablo 33)

Tablo 33. Risk Faktörlerine Göre Hastalarda PTE Gelişiminin Değerlendirilmesi

Risk faktörleri	OR	95% Güven Aralığı (OR)	p
Yaş	1,006	0,994-1,019	0,049
Malignite	1,713	0,885-3,319	0,028
Cerrahi Operasyon	3,009	1,256-6,185	0,012
İmmobilizasyon	1,390	0,411-2,518	0,041
DVT	1,747	0,844-3,613	0,023
KKY	1,618	0,667-3,928	0,034
HT	1,601	0,538-2,942	0,036

Lojistik regresyon analizi,  $p < 0,05$



## 5.TARTIŞMA

Pulmoner tromboembolizm (PTE) pulmoner arter veya dallarının venöz sistemde oluşan pıhtı (trombüs) tarafından tıkanarak kan akımının engellenmesidir. Hastalarının 2/3'ünde doğru tanı konulamadığı, bu hastalarda mortalite oranının % 25-30' a kadar ulaşabildiği bildirilmektedir. Her ne kadar mortalitesi yüksek bir hastalık olsa da tanı doğru olarak konulup, uygun ve erken tedavi yapılan olgularda ise mortalitenin %2-8'e kadar düştüğü bildirilmiştir (5). PTE' nin spesifik belirti ve bulgularının olmaması ve invaziv olmayan, kolay ulaşılabilir, tanı koydurucu tetkik eksikliği nedeni ile hastalığın tanısı zor konmakta ve sıklıkla atlanmaktadır. Bu durumda hekimi tanıya götürecek birinci etken hekimin hasta kliniğini değerlendirip şüphe etmesi ve risk altındaki hasta grubunu iyi bilmesidir. Ayrıca önlenebilir bir hastalık olması nedeni ile de hastalığın tanı ve tedavisi kadar risk altındaki bireylerin korunması da son derece önemlidir.

PTE' nin yaşlı hastalarda kronik hastalıklar ve bunlara bağlı çoklu ilaç kullanımı dolayısıyla tanınması daha da zor olmaktadır. Bununla beraber bu hastalık yaşlı kişiler arasında artan risk faktörleri sayısı nedeni ile daha sık görülmektedir. Keller K. ve arkadaşlarının yaptığı 182 hastalık çalışmada ortalama yaş  $68,5 \pm 15,3$  bulunmuştur (9). Stein ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PTE sıklığının yaşla ilişkili olarak doğrusal arttığı ve 50 yaşın üzerindeki kadınlarda daha sık görüldüğü saptanmıştır (10). Frederick A. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 40 yaş üstünde PTE riskinin belirgin arttığı devam eden her dekatta riskin ikiye katlandığı bulunmuştur (33). Olguların tanılarına göre yaş dağılımı incelendiğinde erkeklerde yaşa göre PTE pozitifliği sayısı homojen bir seyir göstermektedir. Kadınlarda ise yaş arttıkça PTE pozitifliğinin arttığı dikkat çekmektedir. Tüm örneklem sonuçları incelendiğinde de yaş arttıkça PTE pozitifliğinin arttığı tespit edilmiştir. Bulgularımız genel olarak literatür bilgileri ile uyumlu bulunmuştur.

Miniati ve arkadaşlarının (63) erkek cinsiyetin PTE riskini arttıran ön faktörlerden biri olduğunu bildirmişlerdir. Cushman M. ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yayınlanan, iki uzun süreli prospektif kohort çalışmasının (11) karşılaştırmasında PTE' nin görülme sıklığı erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise literatürde belirtildiğinin aksine cinsiyete ile PTE tanısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara göre örneklem sayısının az olması bu durumu etkilemekle birlikte, çalışmamıza aldığımız ve PTE saptamadığımız hastaların çalışma süresi içinde PTE tanısı alıp almadıkları bilgisine sahip olmayışımız da bu durumu etkilediğini düşünmekteyiz. Ayrıca Cushman ve arkadaşlarının ABD' de yaptığı çalışmada ırklar arası ( siyah ırk, latin ırk vb.) farklılıkların bulunması bu sonucun oluşmasına katkı sağlamış olabilir.

Cerrahi operasyonların PTE için risk faktörü olduğu gerçeği ancak 1960' lı yıllarda anlaşılabilmiştir. Bu tarihe kadar VTE, majör cerrahi sonrası bir komplikasyon olarak kabul edilmekteydi. Kakkar ve arkadaşları tarafından 1969' da yapılan bir çalışmada VTE' nin cerrahi operasyon sırasında % 30 hastada başladığı, 1-3 gün arasında çoğunda ortadan kalktığı fakat % 25' lik hasta grubunda proksimal DVT ve PTE geliştiğini rapor edilmiştir (7). Frederick A. ve arkadaşlarının 1231 hastanın incelenmesi ile yaptıkları çalışmada % 11,2 oranında cerrahi operasyon öyküsü tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada major genel cerrahiye, diz-kalça protez operasyonları ile güçlü risk faktörleri arasında (OR>10), atroskopik diz opereasyonları orta güçlükte risk faktörleri (OR 2-9) arasında ve laparoskopik operasyonları (kolesistektomi v.b) zayıf risk faktörleri (OR<2) arasında göstermişlerdir (33). Japonya' da Nakamura M. ve arkadaşları tarafından 2001 yılında yapılan 309 PTE tanısı almış hastayı içeren bir çalışmada; 110 hastada (%35,5) son 3 ayda cerrahi operasyon öyküsü olduğu gösterilmiştir (37). ABD merkezli John A. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise 625 PTE tanılı hastanın incelemesinde 176 hastada (%28,1) cerrahi operasyon öyküsü tespit edilmiş. Bu cerrahi operasyonların dağılımınının 75 olgu (% 12) ile Genel cerrahi, 70 olgu (%11,2) ile ortopedik cerrahi, 20 olgu (%3,2) ile Beyin ve

Sinir cerrahisi ve 11 olgu (%1,7) ile jinekolejik cerrahisinin olduğu gösterilmiştir (42). Geçirilmiş cerrahi operasyon açısından PTE olan ve olmayan olgularımız arasında ki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü PTE için üç kat daha fazla risk oluşturduğunu saptadık. Bu bulgumuz Nakamura M. ve John A.'nın çalışmaları ile uyumludur fakat Frederick A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya (33) göre oranlar yüksek çıkmıştır. Bunun sebebi olarak Nakamura M.(37) ve John A.'nın çalışmalarının (42) örneklem sayısı bizim çalışmamıza yakinken, Frederick A. ve arkadaşlarının çalışmasının daha geniş örneklem sayısına sahip olması olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca operasyon sonrası antitrombotik profilaksisinin VTE gelişmesini belirgin derecede azalttığı, uzun dönemde ise VTE sıklığını düşürdüğü gösterilmiştir (8). Bu konuda çalışmamız retrospektif olduğundan olguların cerrahi sonrası antitrombotik profilaksisi ile ilgili yeterli veriye ulaşamadık. Diğer çalışmalarda ise cerrahi operasyonlar sonrası uygulanan antitrombotik profilaksisi ile ilgili bilgi yer almamaktadır. Bütün bunlar çalışmalar arası çıkan farklılıkların sebebi olabilir.

İmmobilizasyon VTE riskini arttırmaktadır. Gibb's ve arkadaşları otopside venöz tromboz tespit ettikleri % 15 hastanın ölüm öncesinde bir haftadan az yatak istirahatinde olduklarını tespit etmiştir (34). Cerrahi operasyonların immobilizasyona yol açarak emboli riskini arttırdığı iyi bilinse de, dahili hastalıklara bağlı immobilizasyon genelde göz ardı edilmektedir. Dalen JE ve arkadaşları cerrahi servislerinde yatan hastaların % 40'ının, dahili servislerde yatan hastaların % 20'sinde VTE geliştiğini göstermiştir (8). Frederick A. ve arkadaşları çalışmalarında % 12 hastada  $\geq 5$  gün immobilizasyon öyküsü olduğunu tespit etmişlerdir (33). Samama M. ve arkadaşlarının PTE risk faktörlerinin araştırmak amacıyla 2000 yılında yaptıkları ayaktan hastaları kapsayan çalışmada % 8 hastada immobilizasyon öyküsü tespit etmişlerdir (5). Duru ve arkadaşları 2012 yılında yayınladıkları 205 PTE tanılı hastayı içeren çalışmada immobilizasyon oranını %26 olarak saptamışlardır (52). Çalışmamızda emboli olan ve olmayan hastalar arasında immobilizasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Çalışmamızda elde ettiğimiz bilgiler genel olarak literatür

ile uyumludur. Literatürde ve çalışmamızda immobilizasyon oranları farklılık göstermektedir. Immobilizasyon için uluslar arası bir kriter henüz ortaya konulmamıştır. Çalışma öncesi uygulayıcılar kriterlerini kendileri belirlemektedirler. Çalışmamızda 3 gün ve üzeri yatak istirahati gerektiren durumları kriter olarak kabul ettik. Fransa kaynaklı Samama M.' nin çalışmasında (5) ayaktan hastalar için son bir haftada günde en az 6 saat ve üzeri yatak istirahati gerektiren durumlar immobilizasyon için kriter kabul edilmişken, Frederick A.' nin çalışmasında (33) ise 5 gün ve üzeri yatak istirahati gerektiren durumlar immobilizasyon için kriter kabul edilmiştir. Nakamura M. (37) ise her hangi bir kriter belirtmemiştir. Söz konusu bu durumun çalışmalar arası farklılıkların temel nedeni olduğunu düşünmekteyiz. Immobilizasyonun en önemli sebebi olarak alt ekstremitte kırıkları ve cerrahi operasyonlar gösterilmektedir. Immobilizasyon PTE nin en kolay önlenbilir risk faktörü olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle PTE' nin farkındalığını hem sağlık çalışanlarında hem de hasta ve yakınlarında arttırmak gerektiğini düşünüyoruz.

PTE, genellikle DVT bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Sıklıkla DVT ve PTE birliktelik gösterir. Derin ven trombozu (DVT) gelişen her olguda pulmoner emboli gelişmeyebilir. Alt ekstremitede proksimal derin ven trombozu bulunan hastaların % 50-60'ında pulmoner emboli gelişir ve bu embolik olayların yarısı semptom vermez (1,2). Çalışmamızda gruplara arasında DVT açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Nakamura ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (37) DVT oranı % 32 olarak bulunmuştur. Duru ve arkadaşları (52) DVT oranını %30,7 olarak göstermişlerdir. Samama M. ve arkadaşları (5) hastalarının % 21' inde DVT pozitif saptamışlardır. Frederick A. ve arkadaşları (33) ise DVT ve geçirilmiş PTE öyküsünü beraber hesaplayarak % 26 olarak tespit etmişlerdir. John A. (42) ve Samama M. Çalışmalarında DVT' yi PTE için güçlü risk faktörleri arasında göstermektedirler. Frederick A. ise çalışmasında DVT 'yi güçlü risk faktörleri arasında göstermemiştir. Çalışmamızın DVT oranı literatür bilgileri ile hem çelişmekte hem de kısmen desteklemektedir. DVT bulguları saptanan hastaların % 70' inde PTE tespit edilmesi literatür bilgileri ile uyumludur fakat

tüm olgular dikkate alındığında % 16,3 oran literatür bilgisinin altında kalmıştır. Bu durumun sebebi olarak 5 yıllık süre içinde tekrarlayan PTE atakları ile başvuran hastaları çalışma dışı bırakmamız olarak görmekteyiz. Pulmoner BT angiografinin hastanelerde yaygınlaşması ile beraber, acil serviste PTE riski bulunan hastalarda daha çok kullanılmaya başlanması, ek test ihtiyacının ortadan kalkmasına ve asemptomatik DVT olgularının tespit edilememesine sebebiyet verdiğini düşünmekteyiz.

Malignite VTE ilişkisi iyi bilinmektedir. Trousseau sendromu gibi gezici tromboflebit tablosu kanser hücrelerinin neden olduğu koagülasyon bozulduğuna bağlı oluşur. Kanser hastalarında %4-28 arasında VTE saptanır (38,39). VTE riskini en çok arttıran kanserler pankreas, mide, meme, mesane, uterin, renal ve akciğer kanserleridir. Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1,4-21,5 kat fazladır. İmmünesupresif ya da sitotoksik kemoterapi alan hastalarda risk daha da artar. Kemoterapinin erken döneminde risk daha yüksektir (40). Helen K. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada prostat, meme, akciğer ve kolon kanseri PTE riskini en çok arttıran kanserler olarak bulmuşlardır. Kiral ve arkadaşları (49) çalışmalarında % 14,8 hastada malignite olduğunu göstermişlerdir. Duru ve arkadaşları (52) çalışmalarında malignite görülme oranını %5 olarak saptamışlardır. Nakamura ve arkadaşları ise çalışmalarında malignite oranını % 23 olarak tespit etmişlerdir. İstatiksel olarak malignite açısından anlamlı fark tespit ettik. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları literatür ile karşılaştırdığımızda, özellikle prospektif ve geniş hasta sayıları ile yapılan çalışmalar (5,11,33) ile sonuçlarımız farklılık göstermekte olduğunu gördük. Bizim çalışmamız gibi retrospektif ve vaka sayısı bakımında benzer çalışmalarla (49,52) ise bilgilerimiz uyumludur. Malignitenin PTE için risk faktörü olduğu bir gerçektir. Literatürde yer alan prospektif ve geniş hasta popülasyonlu çalışmalar yurt dışı kaynaklıdır. Ülkemizde yapılan çalışmalar genelde retrospektif, tek merkezli ve göreceli olarak az sayıda vaka içeren çalışmalardır. Prospektif ve geniş katılımlı çalışmalar ile daha iyi sonuçlar alınacağını, ülkemizin kanser vakası ve çeşitleri ile PTE ilişkisinin daha iyi aydınlatılabileceğini düşünmekteyiz.

Konjestif kalp yetmezliği, Koroner arter hastalığı/myokard infarktüsü ve AF PTE' nin kardiyak risk faktörleri olarak gösterilmektedir. PTE oranı miyokard infarktüsü geçiren hastalarda %5-35, (KKY) hastalarında %9-21 arasındadır (52,53). Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda KKY için benzer oranlar saptanmıştır. Japonya merkezli Nakamura ve arkadaşları çalışmalarında %16, ABD merkezli Frederich A. ve arkadaşları %8.2, Fransa kaynaklı Samama M. Ve arkadaşları ise %14,8 olarak göstermiştir. Howell ve arkadaşları (54) kalp yetmezliği ile VTE arasındaki ilişkiyi incelemek üzere yaptıkları çalışmada kalbin ejeksiyon fraksiyon (EF) oranında ki azalma ile PTE arasında ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. Özellikle < %20 EF altında PTE riskinin çok arttığı bu hastalara antikoagülan tedavi başlanması gerektiği de belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise KKY için sınır EF < % 60 olarak kabul edildiğinden ve olguların ayrıntılı kardiyak EKO sonuçlarına ulaşamadığımızdan elde ettiğimiz bulgular ile kesin yargıya varamamaktayız. Ayrıca Avrupa kardiyoloji derneği 2014 yılında yayınladığı kılavuzda KKY' i direkt olarak risk faktörü kabul etmeyip son üç ay içerisinde Kalp yetmezliğine bağlı hastanede yatış öyküsünü kardiyak risk faktörleri olarak kabul etmektedir. Her ne kadar elde ettiğimiz sonuçlar oransal olarak literatür ile uyumlu olsa da KKY' nin PTE için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışmaları devam edecektir.

Koroner arter hastalığı (KAH), miyokard infarktüsü (Mİ) ve AF için çalışmamızda anlamlı fark görülmemiştir. HT için ise her iki grup arasında görülen fark anlamlı kabul edilmiştir. Avrupa kardiyoloji derneği son üç ay içerisinde geçirilmiş Mİ ve AF nedeni ile hastane yatışını KKY ile birlikte diğer kardiyak risk faktörleri olarak kabul etmektedir. Hipertansiyon VTE için bir risk faktörü müdür? sorusu halen de tartışılmaktadır. Burada KAH/Mi ve HT arteriyel sistemin hastalıkları olarak görülmekte, venöz sistem kaynaklı embolik olaylardan patofizyolojik olarak ayrı tutulmaktadır. Nitekim Venöz tromboz ile ateroskleroz arasında ilişki olup olmadığını inceleyen bazı çalışmalar bulunmaktadır. Prandoni P. ve arkadaşları 2003 yılında ateroskleroz ile VTE arasında ilişkiyi inceledikleri çalışmada; bacaklarında spontan venöz tromboz görülen olgularda asemptomatik aterosklerotik

plaklar da görüldüğünü ve iki olayın birbiri ile bağlantılı olabileceğini ifade ettiler (138). Agnelli G. Ve arkadaşları 2006 yılında yayınladıkları çalışmalarında MI, iskemik SVO gibi arteriyel hastalıkların PTE ve DVT gibi hastalıklardan ayrı olarak anılsa da fibrin fizyolojisi üzerinden ortak yanları olduğunu ortaya koydular (139). Franchini M. Ve arkadaşları ise 2007 yılında yaptıkları çalışmada venöz ve arteriel trombozun farklı mekanizmalar ile ortaya çıktığını fakat ortak risk faktörlerinin çokluğunun bu iki ayrı hastalığın bir biri ile bağlantılı olduğunu göstermişlerdir. Hatta bu iki durumun “ Bir paranın farklı iki yüzü” olarak ifade etmişlerdir (140). KKY, HT, KAH/ MI ve AF' nin PTE için risk faktörü olup olmadığı tartışmaları devam edecektir. Bu konuda yapılacak geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda emboli tanısı ile tedavi edilen hastalardan 56 olguda genetik analiz istenmiş olup 45 olguda genetik risk faktörü saptanmıştır. Hastanemiz protokolü gereği PTE tanısı alan her hastaya genetik analiz yapılmamaktadır. < 40 yaş, tekrarlayan PTE atakları, ailede PTE öyküsü olması durumunda genetik analiz çalışılmaktadır. Genetik analiz istenen hastalarda faktör V leiden, faktör 2 protrombin g20210a, Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T gibi sık görülen mutasyonların analizi yapılması çalışmamızın eksik yönüdür. Bu nedenle genetik risk faktörleri için bir sonuca varamamaktayız.

PTE' de semptom ve bulguların hastalığa özgü olmaması nedeniyle tanıda çoğu zaman güçlükler yaşanabilmektedir. Akut PE tanısında hem tanısal doğruluk oranını arttırmak hem de gereksiz tetkik yapılmasını önlemek amacıyla test öncesi klinik olasılığın belirlenmesi önemlidir. Klinik değerlendirme tanıda esas olsa da klinisyenler arasında standartizasyon açısından tam bir birlik sağlanamaması, çeşitli risk tahmin kurallarının kullanılmasını gündeme getirmiştir. İlk kez 2000 yılında Kanada' da Wells P. ve arkadaşları tarafından pulmoner embolizmin olasılığı için basit bir klinik modelin türetilmesi amacıyla yapılan bir çalışmada 40 farklı klinik değişkenin lojistik regresyon analizi yapılmış, 7 farklı klinik değişken belirlenerek skorlama sistemi geliştirilmiştir (65)(Tablo18). Günümde yaygın olarak

kullanılan bu skorlama sistemine Wells (Kanada) skorlama kuralları denmektedir. Bu skorlama kuralına göre hastalar hem üç kategorili (düşük, orta ya da yüksek klinik olasılık) hem de iki kategorili (PE muhtemel ya da değil) olarak olasılık gruplarına ayrılmaktadır. 2001 yılında ise Wicki J. ve arkadaşları ise İsviçre’ de yine pulmoner embolizm olasılığını belirleyebilmek için yaptıkları çalışmada 8 klinik değişkeni içeren skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Bu skorlama sistemine Geneva kuralları denilmiştir (71). Wells kurallarında olduğu gibi üç ve 2 kategorili olasılık gruplarına ayrılmaktadır. Le Gal G. ve arkadaşları tarafından 2006 yılında ise acil servislerde uygulanabilir olması amacı ile güncellenerek son halini almıştır ve Revize Geneva kuralları olarak bilinmektedir (75)(Tablo 19). Her iki skorlama sistemi birçok kez karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda PTE saptanan ve PTE saptanmayan olgular bu iki skorlama sistemi içinde olasılık gruplarına göre karşılaştırılmıştır. Wells skorlama sistemi ile yüksek ve orta olasılıklı tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ( $p=0,035$ )(Tablo.23). ROC Eğrisi ile iki skorlama sisteminin tanısal değeri karşılaştırıldığında AUC değeri Wells’te daha yüksek saptanmıştır (Şekil 5). 2010 yılında Ceriani E. Ve arkadaşları skorlama sistemleri üzerine yapılan çalışmaları inceleyerek yayınladıkları meta analizde Wells, Geneva ve Revize Geneva kurallarını en etkili skorlama sistemleri olarak göstermiştir. Ayrıca hangi yöntem tercih edilirse edilsin PE tanısı doğrulanma oranı düşük risk grubundaki hastalarda %10, orta risk grubunda %30, yüksek risk grubunda ise %65 dolayında olduğunu belirtmişlerdir (69). Stephen J. Wolf ve arkadaşları 2004 yılında Wells skorlama sisteminin tanısal değerini karşılaştırdığı çalışmalarında olgularının olasılık gruplarına göre dağılımını; düşük olasılık grubu % 44, orta olasılık grubu %46, yüksek olasılık grubu % 10 olarak tespit bulmuşlardır (68). 2015 yılında Gruettner J. ve arkadaşları her iki skorlama sisteminin tanısal değerini karşılaştırdığı çalışmada her iki skorlama kurallarına göre Wells biraz daha yüksek tanısal değere sahip olsa da anlamlı fark tespit etmemişlerdir (Wells AUC: 0,680, Geneva AUC: 0,640) (194). Renée A. Douma ve arkadaşları 2011 yılında yayınladıkları çalışmada Wells ve Revize Geneva kuralları tanısal değer açısından karşılaştırılmış ve



anlamli fark bulamamislardir (Wells AUC: 0,730, Geneva AUC: 0,700) (67). Bu bilgiler ile bizim calismamizdaki bilgiler genel olarak uyumluluk gostermele beraber olasilik gruplari dagilimda farklıliklar bulunmaktadır. Wells kurallari hesaplanmasi basittir ve kolay toplanabilen bilgiye dayalidir. Buna karşilik, kuraldaki bir kriterin (Alternatif tani olasiliginin duşuk olmasi) yu'ksek puan (3 puan) karşiligi olmasina karşin; go'zlemciler arasında tekrarlanabilirliğinin değişken olmasi kuralin en zayıf noktasini oluşturmakla beraber olgularin olasilik grubunun arasında ge'cişi kolaylaştırmaktadır. Bu kriter uygulayıcının deneyimine ve ayırıcı tani bilgisine g'ore farklılık g'osterebilir. Ayrıca olgularımızın olasilik skorlamalarının tek bir go'zlemci tarafından puanlanması ve calismamızın retrospektif olması diğer calismalar ile olan farklılığımızdır. Bu durum olasilik gruplarının literat'ure g'ore farklılık çıkmasını a'çıklayabilir. Nitekim bu durum aynı zamanda calismamızın zayıf noktasıdır. Calismamızda da Wells ve Geneva skorlama sistemleri arasında g'u'cl'u korelasyon bulunmuştur (Tablo 25). Bu bulgular bize acil servise başvuran hastalarda hem Wells hem de Geneva skorlamasının g'uvenli bir şekilde kullanılabileceğini g'ostermiştir. Klinik risk skorlamalarının kullanımının yaygınlaşması ve g'u'nlu'k pratikte daha fazla tercih edilmesiyle akut PTE řu'phesi taşıyan hastalarda hem tani koyma oranı artacak hem de gereksiz yere pahalı, invaziv ve zaman kaybına yol a'çacak testlerin yapılması onleyeceğini duşunmekteyiz.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda acil serviste pulmoner emboli tanısı alan hastaların risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda;

1. 295 olgunun 156'sı (%52,9) erkek, 139'u (%47,1) kadındı.
2. 184'ünde (%62,4) BT Angiyografi ile PTE tespit edilirken, 111 olguda (%37,6) PTE tespit edilemedi.
3. Olguların yaş aralığı 21-92 ve yaş ortalaması  $59,25 \pm 19,984$  (%95 CI 56,96-61,55) tespit edildi. Tanı grupları arasında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı fark bulunamadı. Fakat PTE (+) tanısı alan grupta yaş (>65) arttıkça OR=1,006 kat risk arttığı tespit edildi.
4. PTE saptanan grubunun risk faktörleri dağılımı 91'inde (%49,4)  $\geq 65$  Yaş, 31'inde (%16,8) immobilizasyon, 38'inde (%20,6) cerrahi operasyon, 41'inde (%22,2) malignite, 30'unda (%16,3) DVT, 22'sinde (%11,9) KKY, 6'sında (%3,2) SVO, 28'inde (%5,2) KOAH, 21'inde (%11,4) AF, 64'ünde (%34,7) HT, 23'ünde (%12,5) DM ve 45'inde (%24,4) genetik risk faktörü olarak tespit edildi.
5. Risk faktörlerinden malignite ( $p=0,001$ ), cerrahi operasyon ( $p=0,021$ ), immobilizasyon ( $P=0,018$ ), DVT ( $p=0,005$ ), KKY ( $p=0,011$ ) ve HT ( $p=0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur.
6. Risk faktörlerinin PTE gelişmesinde etkili olup olmadığının araştırılması Lojistik regresyon analizi ile yapıldı. yaş ( $p=0,049$  OR=1,006), malignite ( $p=0,028$  OR=1,713), cerrahi operasyon ( $p=0,012$  OR=3,009), immobilizasyon ( $p=0,041$  OR=1,390), DVT ( $p=0,023$  OR=1,747), KKY ( $p=0,034$  OR=1,618) ve HT ( $p=0,036$  OR=1,601) olarak bulundu.

7. Wells ve Revize Geneva skorlama sisteminin tanısai değeri karşılaştırıldığında AUC değeri Wells'te daha yüksek saptandı.(Wells AUC: 0,572, Geneva AUC: 0,490).

Sonuç olarak 1856 yılında Rudolf Virchow tarafından başlatılan pulmoner tromboemboliyi tanıma ve risk faktörlerini ortaya koyma arayışları günümüzde halen devam etmektedir. Her geçen gün pulmoner tromboemboli için yeni risk faktörleri ortaya çıkmaktadır. Özellikle ABD ve Avrupada bu konuda yapılmış birçok çalışma bulunmasına karşın, ülkemizde ise yapılmış kapamlı bir çalışma maalesef bulunmamaktadır. PTE için literatürde yer alan risk faktörlerinin toplumumuz içinde geçerli olduğunu kısmende olsa çalışmamız ortaya koysa da bu konuda ulusal ölçekli ileri araştırmalar yapılması ihtiyaı göz ardı edilmemelidir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28 (3):370-2.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thromb Haemost*. 2007;98 (4):756-64.
3. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610-9.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism; A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
5. Samama, M. M. (2000). An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Archives of internal medicine*, 2000. 160(22), 3415-3420.
6. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-8.
7. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB, Naatural history of postoperatif deep-vein thrombosis 1969;2:230-232.
8. Dalen JE., Pulmonary Embolism: What Have We Learned Since Virchow? *Natural History, Pathophysiology, and Diagnosis Chest*. 2002;122(4):1440-1456.
9. Keller K, Beule J, Balzer Jo, Dippold W. Typical symptoms for prediction of outcome and risk stratification in acute pulmonary embolism *Int Angiol*. 2015.
10. Stein PD, Hsiu Ling H, Afzal A. Incidence of Acute Pulmonary Embolism in a General Hospital. *Chest* 1999; 116: 909 -13.
11. Cushman, M., Tsai, A. W., White, R. H., Heckbert, S. R., Rosamond, W. D., Enright, P., & Folsom, A. R. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the

- longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *The American journal of medicine*, 2004.117(1), 19-25.
12. Kearon,C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*, (2003). 107(23 suppl 1), I-22.
  13. Hansson, P. O., Welin, L., Tibblin, G., & Eriksson, H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population:'the study of men born in 1913'. *Archives of Internal Medicine*, 1997;157(15), 1665-1670.
  14. Sorensen, H. T., Horvath-Puho, E., Pedersen, L., Baron, J. A., & Prandoni, P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet*, 2007;370(9601), 1773-1779.
  15. Carson, J. L., Kelley, M. A., Duff, A., Weg, J. G., Fulkerson, W. J., Palevsky, H. I., ... & Spera, M. A. (1992). The clinical course of pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, 326(19), 1240-1245.
  16. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Socioeconomic and occupational risk factors for venous thromboembolism in Sweden: A nationwide epidemiological study. *Thromb Res* 2012;129:577-82.94.
  17. Ongen G, Yilmaz A, Cirak AK, et al. Venous Thromboembolism Risk and Thromboprophylaxis Among Hospitalized Patients: Data from the Turkish arm of the ENDORSE Study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:539.
  18. Goldhaber, S. Z., Visani, L., & De Rosa, M. (1999). Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *The Lancet*, 353(9162), 1386-1389.
  19. Hospital episode statistics, admitted patient care: England 2013-2014

20. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28(3):288–294.
21. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28(3):288–294.
22. Riedel M. Pulmonary embolic disease. *Respiratory Medicine*. 3th edition. London: Saunders:2003:1712-58.
23. Huet Y, Brun-Buisson C, Lemaire F, Teisseire B, Lhoste F, Rapin M. Cardiopulmonary effects of ketanserin infusion in human pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(1):114–117.
24. Heijboer H, Brandjes DP, Buller HR, et al. Deficiencies of coagulation inhibiting and fibrinolytic proteins in out patients with deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990;323:1512-6.
25. D'Angelo A, Coppola A, Madonna P, et al. The role of vitamin B12 in fasting hyperhomocysteinemia and its interaction with the homozygous C677T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene. *Thromb Haemost* 2000;83:563-70.22.
26. Gaustadnes M, Rudiger N, Rasmussen K, et al. Intermediate and severe hyperhomocysteinemia with thrombosis. *Thromb Haemost* 2000;83:554-8. ).
27. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Derg.* 2009;10:1-47
28. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *The American journal of cardiology.* 1971;28 (3):288-94.
29. Molloy, W. D., Lee, K. Y., Girling, L., Schick, U., & Prewitt, R. M. (1984). Treatment of Shock in a Canine Model of Pulmonary Embolism 1, 2. *American Review of Respiratory Disease*, 130(5), 870-874.
30. Mauritz G-J, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic

period in pulmonary arterial hypertension: a reflection of diastolic dysfunction? *Heart*. 2010;hrt. 2010.193375.

31. Authors/Task Force Members, Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2014 Nov 14;35(43):3033-73.
32. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* 2011; 1(3):365–376.
33. Frederick A. Anderson, Jr., PhD, and Frederick A. Spencer, MD. Risk Factors for Venous Thromboembolism Circulation. 2003;107:1-9 –1-16.
34. Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bedrest. *Br J Surg*. 1957;45:209–236.
35. Choi, H. K., Rho, Y. H., Zhu, Y., Cea-Soriano, L., Aviña-Zubieta, J. A., & Zhang, Y. (2012). The risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: a UK population-based outpatient cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*, annrheumdis-2012.
36. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, et al. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1485–1489.
37. Nakamura, M., Fujioka, H., Yamada, N., Nakano, T., Sakuma, M., Okada, O., ... & Sugimoto, T. Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Clinical cardiology*, 2001. 24(2), 132-138.

38. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002;87:575-9.
39. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: An underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004;164:190-4.
40. Lyman GH, Eckert L, Wang Y, et al. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: A real-world analysis. *Oncologist* 2013;18:1321-9.
41. Thorogood M, Mann J, Murphy M, et al. Risk factors for fatal venous thromboembolism in young women: a case-control study. *Int J Epidemiol.* 1992;21:48–52.
42. Heit, John. A., Silverstein, M. D., Mohr, D. N., Petterson, T. M., O'fallon, W. M., & Melton, L. J. (2000). Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Archives of internal medicine*, 160(6), 809-815.
43. Blanco-Molina A, Rota L, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thrombosis & Haemostasis.* 2010;103 (2):306.
44. Grady D, Applegate W, Bush T, et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline characteristics. *Control Clin Trials.* 1998;19:314–335.
45. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception.* 2002;65:187–196.
46. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet.* 1996;348:983–987.
47. Gjores JE. The incidence of venous thrombosis and its sequelae in certain districts in Sweden. *Acta Chir Scand.* 1993;111(Suppl 206): 16–24.



48. Biss, T. T., Brandão, L. R., Kahr, W. H., Chan, A. K., & Williams, S. . Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *British journal of haematology*, 2008;142(5), 808-818.
49. Kiral, N., Salepçi, B., Özdoğan, S., Tevetoğlu, İ., & Çağlayan, B. Klinik Olarak Yüksek Olasılıklı Pulmoner Embolili Olgularımızın Retrospektif Analizi. *Solunum Hastalıkları* 2002; 13: 172, 6.
50. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005;118:978-80.
51. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. The prevalance of pulmonary embolism and pulmonary hypertansion in patients with type II diabetes mellitus. *Chest* 2005;128:3568-71.
52. Duru, S., Ergün, R., Dilli, A., Kaplan, T., Kaplan, B., & Ardiç, S. (2012). Pulmoner embolide klinik, laboratuvar ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi sonuçları: 205 hastanın retrospektif değerlendirmesi. *Anadolu Kardiyol Derg*, 12, 142-9.
53. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness. *Arch Intern Med* 2004;164:963-8.
54. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective case-control study. *J Clin Epidemiol* 2001;54:810-6.
55. Frizzelli R, Tortelli O, Di Comite V, et al. Deep venous thrombosis of the neck and pulmonary embolism in patients with a central venous catheter admitted to cardiac rehabilitation after cardiac surgery: a prospective study of 815 patients. *Intern Emerg Med* 2008;3:325-30.
56. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM et al. Inherited thrombophilia: Part I. *Thromb Haemoast* 1996; 76: 651-652.
57. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64.

58. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Socioeconomic and occupational risk factors for venous thromboembolism in Sweden: A nationwide epidemiological study. *Thromb Res* 2012;129:577-82. 94.
59. Isma N, Merlo J, Ohlsson H, et al. Socioeconomic factors and concomitant diseases are related to the risk for venous thromboembolism during long time follow-up. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36:58-64
60. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*. 1995; 108: 978-81.
61. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57 (6):700-6.
62. Stein PD, Terin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no preexisting cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1992;100: 598-603.
63. Miniati M, Monti S, Bottai M. A structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. *Am J Med* 2003;114:173-9.
64. Heit, J. A., Silverstein, M. D., Mohr, D. N., Petterson, T. M., O'fallon, W. M., & Melton, L. J. . Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Archives of internal medicine*,2000;160(6), 809-815.
65. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism-increasing the models utility

- with the SimpliRED D-dimer. *Thrombosis and Haemostasis-Stuttgart*. 2000;83 (3):416-20.
66. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9.
  67. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2011;154 (11):709-18.
  68. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Annals of emergency medicine*. 2004;44 (5):503-10.
  69. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:957-70.
  70. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule out criteria. *J Thromb Haemost* 2008;6:772.
  71. Wicki, J., Perneger, T. V., Junod, A. F., Bounameaux, H., & Perrier, A. (2001). Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Archives of internal medicine*, 161(1), 92-97.
  72. Kucher N, Luder CM, Dornhofer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J*2003;24(4):366–76.
  73. Krivec, B., Voga, G., Žuran, I., Skale, R., Parežnik, R., Podbregar, M., & Noč, M. (1997). Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest*, 112(5), 1310-1316.

74. Pruszczyk, P., Torbicki, A., Kuch-Wocial, A., Szulc, M., & Pacho, R. (2001). Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart*, 85(6), 628-634.
75. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144(3):165–71.
76. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Bu'ller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155(7):448–60.
77. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5(2):296–304.
78. Phillips, J. J., Straiton, J., & Staff, R. T. Planar and SPECT ventilation/perfusion imaging and computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of the literature, and cost and dose comparison. *European journal of radiology*, 2015;84(7), 1392-1400.
79. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006;95(6):963–66.
80. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism: an update *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67 (8):976-90.
81. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European heart journal*. 2014:ehu283.

82. Schouten HJ, Geersing G, Koek H, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2013;346:f2492.
83. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9.
84. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, et al. Prognostic value of biomarkers in acute non-massive pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Lung*. 2015;193:639-651.
85. Keller K, Beule J, Balzer JO, Dippold W. Right bundle branch block and S I Q III-type patterns for risk stratification in acute pulmonary embolism. *Journal of electrocardiology*. 2016.
86. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides S. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. 2005;25 (5):843-8.
87. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, Ebina T, Hibi K, Kusama I, Nakachi T, Endo M, Komura N, Umemura S. Electrocardiographic differentiation between acute pulmonary embolism and acute coronary syndromes on the basis of negative T waves. *Am J Cardiol*. 2007 Mar 15;99(6):817-21. Epub 2007 Jan 30. PMID:17350373.
88. Nugent K, Moll J. The Hampton Hump in Acute Pulmonary Embolism. *Journal of Emergency Medicine*. 2014;46 (6):828-9.
89. Krishnan AS, Barrett T. Westermark sign in pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. 2012;366 (11):e16.
90. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with

- suspected pulmonary embolism. *The American journal of emergency medicine*. 2003;21 (3):180-3.
91. 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.
  92. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *The American journal of emergency medicine*. 2003;21 (3):180-3.
  93. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*. 2002;90 (5):507-11.
  94. 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.
  95. Huisman MV, Klok FA. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2013;11:412-22.
  96. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy P-M, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thrombosis and haemostasis*. 2006;95 (6):963-6.
  97. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85:462-8.
  98. Bai A, Sun Y, Qi L, Yang Y, Hua Y. Improving the Image Quality in Computed Tomographic Pulmonary Angiography With Dual-Energy Subtraction: A New Application of Spectral Computed

- Tomography. *Journal of computer assisted tomography*. 2013;37 (5):718-24.
99. Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, et al. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1491-8.
100. 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.
101. 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.
102. Palla A, Rossi G, Falaschi F, Marconi L, Pistolesi M, Prandoni P. Is incidentally detected pulmonary embolism in cancer patients less severe? A case-control study. *Cancer investigation*. 2012;30 (2):131-4.
103. Investigators P. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *Jama*. 1990;263 (20):2753.
104. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009;36 (3):505-21.
105. Li J, Feng L, Li J, Tang J. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for acute pulmonary embolism-a systematic review and meta-analysis. *VASA-EUROPEAN JOURNAL OF VASCULAR MEDICINE*. 2016;45 (2):149-54

106. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: Risk assessment and management. *Eur Heart J* 2012;33:3014-22.
107. Vishal S, Mehta N, Rawat N, et al. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci* 2012;8:957-69.
108. 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.
109. 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.
110. Bahandari M, Hirsh J, Weitz J, et al. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone module formation in vitro. *Thromb Haemost* 1998;80:413-7.
111. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram: A randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:874-81.
112. Van Dongen CJ, Van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18:CD001100.
113. Kearon C, Gingsberg JS, Julian JA, et al. Comparison of fixed dose weight-adjusted unfractionated heparin and lowmolecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006;296:935-42.
114. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-702.



115. Morris TA. New synthetic antithrombotic agents for venous thromboembolism: pentasaccharides, direct thrombin inhibitors, direct Xa inhibitors. *Clin Chest Med* 2010;31:707-18.
116. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). *Thrombosis and haemostasis*. 2013;110 (6):1087-107.
117. Hulle T, Kooiman J, Exter P, Dekkers O, Klok F, Huisman M. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12 (3):320-8.
118. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med* 2014;275:1-11.
119. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010;50:743-53.
120. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-MEDY trial investigators. RE-SONATE trial investigators. Extended use of dabigatran, warfarin or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.
121. Dong B, Jirong Y, Liu G, Wang Q, Wu T. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004437.
122. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;125:82-6.
123. Kearon C, Kahn SR, Agnelli K, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. ACCP evidence based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454-545.

124. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparine alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143-50.51
125. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:401.
126. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577.
127. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. *Thorax* 2003;58:470-84.
128. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, et al. Streptokinase and Heparin versus Heparin Alone in Massive Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled Trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:227-9.
129. He C, Von Segesser LK, Kappetein PA, et al. Acute pulmonary embolectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1087-95.
130. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e419S-e94S.
131. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, et al. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest* 2010;137:164-70.
132. Stein PD, Alnas M, Beemath A, Patel NR. Outcome of pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol* 2007;99:421-3.

133. Kucher N, Windecker S, Banz Y, et al. Percutaneous catheter thrombectomy device for acute pulmonary embolism: in vitro and in vivo testing. *Radiology* 2005;236:852-8.
134. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129:479-86.
135. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;125:82-6.
136. Imberti D, Dentali F, Ageno W, et al. Evidence and clinical judgment: vena cava filters. *Thromb Haemost* 2014;111:618-24.
137. Sella DM, Oldenburg WA. Complications of inferior vena cava filters. *Sem Vasc Surg* 2013;26:23-8.
138. Prandoni, P., Bilora, F., Marchiori, A., Bernardi, E., Petrobelli, F., Lensing, A. W., ... & Girolami, A. (2003). An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *New England Journal of Medicine*, 348(15), 1435-1441.
139. Agnelli, G., & Becattini, C. (2006). Venous thromboembolism and atherosclerosis: common denominators or different diseases?. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4(9), 1886-1890.
140. Franchini, M., & Mannucci, P. M. (2008). Venous and arterial thrombosis: different sides of the same coin?. *European journal of internal medicine*, 19(7), 476-481.
141. Gruettner, J., Walter, T., Lang, S., Meyer, M., Apfaltrer, P., Henzler, T., & Viergutz, T. (2015). Importance of Wells score and Geneva score for the evaluation of patients suspected of pulmonary embolism. *In vivo*, 29(2), 269-272.