



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**AKUT PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA BNP
DÜZEYİ VE PULMONER BT'DE SAĞ – SOL VENTRİKÜL
ÇAP ORANININ MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Aliye Nur GÖKAL

UZMANLIK TEZİ

Konya, 2015

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**AKUT PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA BNP
DÜZEYİ VE PULMONER BT'DE SAĞ – SOL VENTRİKÜL
ÇAP ORANININ MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Aliye Nur GÖKAL

UZMANLIK TEZİ

Danışman

Prof. Dr. Başar CANDER

Konya, 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisinden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Başar CANDER hocama,

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. A. Sadık GİRİŞGİN, Prof. Dr. Mehmet Gül, Doç.Dr. Sedat KOÇAK, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ERGİN ve Yrd. Doç.Dr. Zerrin Defne DÜNDAR'a,

Sağladıkları katkılarından dolayı fakültemiz, Biyokimya Ana Bilim Dalı öğretim Üyesi Yrd. Doç.Dr İbrahim KILINÇ hocama ve Arş. Gör. Tevfik BALCI'ya, Radyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Suat KESKİN hocama,

Ana bilim dalında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve tezimdeki yardımlarından dolayı tüm asistan arkadaşlarıma,

Acil tıp kliniğinin tüm hemşire ve personeline,

Uzmanlık tezimin istatistiksel analizlerinde destek ve katkılarından dolayı, hayatım boyunca yanımda olacak olan sevgili ablam Doç. Dr. Ülkü GÖKAL ERİŞOĞLU ve eniştem Doç. Dr. Murat ERİŞOĞLU'na,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olarak bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve kardeşim Nimet Damlanur GÖKAL'a

Teşekkür ederim...

ÖZET

AKUT PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA BNP DÜZEYİ VE PULMONER BT'DE SAĞ – SOL VENTRİKÜL ÇAP ORANININ MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

Aliye Nur Gökal, Uzmanlık Tezi, Konya, 2015

Amaç: Bu çalışmada amaç prospektif olarak acil serviste akut pulmoner emboli kesin tanısı alan hastaların bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA)'de sağ-sol ventrikül çapı oranları, serum brain natriüretik peptid (BNP) düzeyleri, demografik verilerinin mortalite ile olan ilişkisi değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmamıza 01/2015-06/2015 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Servisine 18 yaş üstü yetişkin, gebe olmayan, konjestif kalp yetmezliği olmayan, pulmoner CT angiografi ile pulmoner emboli kesin tanısı alan ve pulmoner emboli tanısı almayan hastalar dâhil edildi.

Çalışmaya toplamda 80 hasta dâhil edildi. Hastaların 45'i konjestif kalp yetmezliği olmayan ve pulmoner BT angiografi ile kesin pulmoner emboli tanısı alan hastalardan oluşmaktadır. 35'i ise konjestif kalp yetmezliği olmayan pulmoner BT angiografi ile pulmoner emboli tanısı almayan kontrol grubundan oluşmaktadır.

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA)'de sağ-sol ventrikül çap oranları ölçümü; ENLİL-HIS versiyon 3.0 hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) sistemi PACS sistemindeki görüntülerden aynı uzman radyolog tarafından ölçüm teknikleri kullanılarak yapılmıştır. Ölçümler tez kapsamındaki olguların pulmoner BT angiografisinde ventrikül kısa çapının en büyük olduğu kesitte sağ ve sol ventrikülün kısa çapı ölçülerek yapılmıştır. Elde edilen verilerin oranları kayıt altına alınmıştır.

Serum BNP (brain natriüretik peptid) düzeyi 01.01.2015-31.06.2015 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne başvuran hastalarda değerlendirmeler sonucunda akut pulmoner emboli tanısı alan ve almayan hastalardan inceleme esnasında rutin tetkiklerden (hemogram, glukoz, üre kreatinin, alt, ast, sodyum, potasyum, kan gazı, troponin, ckmb, pt, ptt) arta kalan serumlardan çalışılmıştır. Kan serum örnekleri Hettich Rotina 46R (**Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya**) marka soğutmalı santrifüj cihazında 4000 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı ve ayrılan serum numuneleri buzdolabında -80 °C' de örnekler çalışılincaya kadar saklandı.

Serum örneklerinde; İnsan BNP parametresi ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Kan numuneleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarında biyokimya uzmanı tarafından çalışılmıştır.

Bulgular: Pulmoner emboli hastalarının ortalama BNP değeri $14,27 \pm 14,90$ ng/L iken kontrol grubunda yer alan hastaların ortalama BNP değeri $10,71 \pm 3,78$ ng/L olarak belirlenmiştir. Mann-Whitney U testi sonucuna göre pulmoner emboli grubunda yer alan hastalar ile kontrol grubunda yer alan hastaların BNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,446 > \alpha = 0,05$).

Pulmoner emboli hastalarının sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranının ortalama değeri $1,32 \pm 0,36$ iken kontrol grubunda yer alan hastaların ortalama sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı $0,84 \pm 0,18$ olarak belirlenmiştir. Pulmoner emboli grubunda yer alan hastalar ile kontrol grubunda yer alan hastaların sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır.

Sonuç: BNP'nin plazma konsantrasyonu, akut miyokardiyal infarktüs, dilate kardiyomiyopati valvuler kalp hastalığı olan hastalarda, pre-diyaliz aşamasındaki böbrek yetersizliğinde ve diyaliz yapılan hastaların hemen hepsinde, kardiyak disfonksiyona neden olan tüm hastalıklarda artmaktadır. Pulmoner emboli tanısı alan hastalarla kontrol grubunun BNP düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Görüldüğü gibi BNP akut pulmoner emboliye spesifik bir hormon olmadığı tesbit edilmiştir.

Ayrıca çalışmamızda pulmoner emboli hastaları ile kontrol grubunda yer alan hastaların sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut pulmoner emboli, BNP düzeyi, pulmoner BT de sağ-sol ventrikül çapı oranı

ABSTRACT

BNP LEVELS AND RIGHT-LEFT VENTRICULAR DIAMETER RATIO OF PULMONARY CT IN ASSOCIATION WITH MORTALITY IN PATIENTS WITH ACUTE PULMONARY EMBOLISM

Aliye Nur Gököl, Specialty Dissertation, Konya, 2015

Purpose: In this study, we aimed to prospectively assess the relations between mortality, right-left ventricle diameter ratio on computed tomography pulmonary angiography (CTPA), serum brain natriuretic peptide (BNP) levels and demographic data in patients with definitive diagnosis of acute pulmonary embolism in emergency service.

Method: We included patients applied to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Emergency service between 01/2015-06/2015 that were over 18 years old adults, non-pregnant, with no congestive heart failure and definitively diagnosed as pulmonary embolism with pulmonary CT angiography.

A total of 80 patients were included to this study. 45 of these patients were composed of patients without congestive heart failure and were definitively diagnosed as pulmonary embolism with pulmonary CT angiography and the remaining 35 were the control group patients without congestive heart failure and were not diagnosed as pulmonary embolism with pulmonary CT angiography.

Computed tomography pulmonary angiography (CTPA) right-left ventricle diameter ratio measurements were done by the same radiologist with same measurement techniques on ENLIL-HIS version 3.0 hospital information management system (HIMS) PACS images. Measurements were done by measuring the right and left ventricle small diameter on the pulmonary CT angiography slides that the ventricle small diameter is the largest. Acquired data were recorded.

Serum BNP (brain natriuretic peptide) levels were measured on the leftover serum (from routine investigations such as hemogram, glucose, urea, creatinin, alt, ast, sodium, potassium, blood gas, troponin, ck-mb, pt, ptt) of the patients applied to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Emergency service between 01/2015-06/2015 and diagnosed or not diagnosed as acute pulmonary embolism. Blood serum samples were centrifuged with Hettich Rotina 46R (**Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Germany**) cooling

centrifuge device at 4000 rpm for 10 minutes to separate the serum and the serum samples were stored at -80 °C until they were used. Human BNP parameters were studied with ELISA method on serum samples. Blood samples were studied in Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Biochemistry Laboratory by biochemistry specialists.

Findings: Mean BNP level of pulmonary embolism patients was observed as $14,27 \pm 14,90$ ng/L and this parameter was $10,71 \pm 3,78$ ng/L for the control group patients. According to Mann-Whitney U test results; no statistically significant differences were found between BNP levels of pulmonary embolism patient group and control group ($p=0,446 > \alpha = 0,05$).

Mean right-left ventricle diameter ratio was $1,32 \pm 0,36$ for pulmonary embolism patients and $0,84 \pm 0,18$ for the control group. A statistical significance was found between right-left ventricle diameter ratios of pulmonary embolism patient group and control group.

Results: BNP plasma concentrations could be increased in patients with myocardial infarcts, dilated cardiomyopathy, valvular heart diseases, pre-dialysis kidney failure and almost all of the patients applied with dialysis and all of the patients with diseases causing cardiac dysfunction. When the pulmonary embolism patient group and control group was compared; no statistical significance were detected regarding to BNP levels. Therefore we established that BNP is not a specific hormone for acute pulmonary embolism.

In our study, we also detected a statistical significance between right-left ventricle diameter ratio parameters of control group and pulmonary embolism patient group.

Key Words: Acute pulmonary embolism, BNP levels, right-left ventricle diameter ratio on pulmonary CT

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	ix
TABLolar.....	xii
ŞEKİLLER	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Pulmoner Tromboembolinin Tanımı	4
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3 Mortalite	5
2.4 Patogenez.....	5
2.4.1 Normal Hemostaz ve Venöz Trombüs Oluşumu.....	5
2.4.2 Pulmoner Embolinin Fiziopatolojisi.....	7
2.5 Risk Faktörleri	8
2.5.1 Edinsel Risk Faktörleri	10
2.5.1.1 Cerrahi – Travma.....	10
2.5.1.2 Gebelik ve Postpartum Periyod	10
2.5.1.3 Kanser.....	10
2.5.1.4 Hormon Replasman Tedavisi ve Oral Kontraseptif Kullanımı	11
2.5.1.5. İmmobilizasyon	11
2.5.1.6 Obezite.....	11
2.5.1.7 Yaş.....	11
2.5.1.8 Geçirilmiş VTE öyküsü	12
2.5.1.9 Diğer Edinsel Risk Faktörleri.....	12

2.5.2 Kalıtsal Risk Faktörleri.....	12
2.6 Pulmoner Emboli’de Doğal seyir	13
2.7 Pulmoner Tromboemboli’de Klinik	14
2.7.1 Klinik Şüphe.....	14
2.7.2 Klinik Belirtiler	14
2.7.3 Tanı Öncesinde Klinik Skorumlama	16
2.8 Pulmoner Emboli Tanısı.....	17
2.8.1. Akciğer Grafisi	17
2.8.2. Elektrokardiyografi.....	18
2.8.3 Ekokardiyografi.....	19
2.8.4 Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografisi	20
2.8.5 Spiral Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi	20
2.8.6 Akciğer Sintigrafisi	22
2.8.7 Manyetik Rezonans Görüntüleme	23
2.8.8 Pulmoner Anjiyografi.....	24
2.9 Pulmoner Emboli’de Laboratuvar	25
2.9.1 Arteriyel Kan Gazları	25
2.9.2 D-dimer.....	25
2.9.3 Kardiyak Troponin T	25
2.9.4 Natriüretik Peptidler	26
2.10 Risk Değerlendirmesi ve Prognostik Sınıflama	27
2.10.1. Tanı Sonrasında Prognoz Belirlemede Klinik Skorumlamalar	27
2.11. Pulmoner Tromboembolizm Tedavisi.....	28
2.11.1 Tedavi Öncesi Hastalık Riskinin Belirlenmesi.....	29
2.11.2 Pulmoner Tromboembolizm Tedavi Yaklaşımı	29
2.11.3 Antikoagulan Tedavi	31
2.11.3.1 Standart heparin.....	32

2.11.3.2 Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler	33
2.11.3.3 K vitamini antagonistleri	33
2.11.3.4 Yeni Oral Antikoagülanlar	34
2.11.4 Trombolitik Tedaviler	35
2.11.5 Girişimsel radyolojik teknikler.....	37
2.11.5.1. Pulmoner Embolektomi.....	37
2.11.5.2 Vena Kava Filtresi.....	37
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ.....	58
KAYNAKLAR.....	59

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ANP : Atriyal Natriüretik Peptid

aPTZ : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

AT III : Antitrombin III

BNP : Brain Natriüretik Peptid

BTPA : Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiografisi

BT : Bilgisayarlı tomografi

BMI : Body mass index (vücut kitle indeksi)

CNP : C-tipi Natriüretik Peptid

ÇDBT : Çok Dedektörlü Bilgisayarlı Tomografi

DM : Diabetes Mellitus

DMAH : Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

DVT : Derin Ven Trombozu

EF : Ejeksiyon Fraksiyonu

EKO : Ekokardiyografi

F : Faktör

HIV : Human Immunodeficiency Virus

HRT : Hormon Replasman Tedavisi

GİS : Gastrointestinal Sistem

ICOPER : International Cooperative Pulmonary Embolism Registry,

INR : Internationalized Ratio

KKY : Konjestif Kalp Yetmezliği

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KUS : Kompresyon Ultrasonografisi

KVA : K Vitamini Antagonistleri

MI : Miyokard İnfarktüsü

MPV : Mean Platelet Volume

MR : Manyetik Rezonans Görüntüleme

Na : Sodyum

NPD : Negatif Prediktif Değer

OKS : Oral Kontraseptif

PA : Pulmoner Arter

PAB :Pulmoner Arteriyel Basınç

PCO2 : Karbondioksit Basıncı

PE : Pulmoner Emboli

PESI : Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi

PF3 : Trombosit Faktör 3

PIOPED : Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis

PPD : Pozitif Prediktif Değer

PTE : Pulmoner Tromboemboli

RBC : Red Blood Cell

RDW : Red cell Distribution Width

RVD : Sağ Ventrikül Dilatasyonu

SH : Standart Heparin

SI : Şok İndeksi

SKB : Sistolik Kan Basıncı

sPESI : Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi

SVİB : Sağ Ventrikül İşlev Bozukluğuna

TPA : Doku Plazminojen Aktivatörü

TTE : Transtorasik Ekokardiyografi

UFH : Unfraksiyone Heparin

USG : Ultrasonografi

VKI : Vücut Kitle İndeksi

VTE : Venöz Tromboemboli

V/Q : Ventilasyon-Perfüzyon

YOAK : Yeni Oral Antikoagülan

TABLULAR

Tablo 1. Virchow triadı: Venöz tromboza neden olan klinik durumlar.....	9
Tablo 2. Venöz tromboemboli için risk faktörleri.....	9
Tablo 3. Cerrahi girişimlerin DVT ve PTE riskleri.....	10
Tablo 4. Ülkemizde kalıtsal risk faktörleri sağlıklı ve hasta bireylerde oranları	13
Tablo 5. PTE’de semptom ve bulguların insidansı.....	15
Tablo 6. Well’s klinik olasılık skorlaması.....	16
Tablo 7. Modifiye Geneva skorlaması	17
Tablo 8. Pulmoner emboli ayırıcı tanısındaki hastalıklar	17
Tablo 9. PTE’li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları	19
Tablo 10. PTE’de EKO bulguları	19
Tablo 11. Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi	28
Tablo 12. Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi Risk Sınıflaması	28
Tablo 13. Vücut ağırlığına göre SH uygulaması	32
Tablo 14. Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları.....	33
Tablo 15. Masif PTE’de trombolitik tedavi ^(a)	36
Tablo 16. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları.....	37
Tablo 17. Hastaların cinsiyet dağılımı ve yaş değişkeninin karşılaştırılması.....	40
Tablo 18. Hastaların BNP değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 19. Hastaların sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına (RV CT/LV CT) oranının karşılaştırılması	41
Tablo 20. Hastaların troponin, MPV, şok indeksi, laktat, N/L oranı değişkenlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 21. Hastaların RDW, Na ve RBC değişkenlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 22. Komorbidite görülme oranları ve iki oran farkına ait anlamlılık testi sonuçları.....	43
Tablo 23. Hastaların risk faktörlerine göre skorlamaların karşılaştırılması	44
Tablo 24. Pulmoner emboli hastalarının EKO bulguları, invaziv ve noninvaziv ventilasyon ihtiyacı bakımından dağılımı.....	44
Tablo 25. Pulmoner emboli hastalarının tanı sonrası prognoz açısından risk sınıflaması	45
Tablo 26. Tanı sonrası prognoz açısından gerçekleştirilen risk sınıflamaları arasındaki ilişki.....	45
Tablo 27. EKO bulgusu varlığı ve yokluğunun RV CT/LV CT oranı ile karşılaştırılması....	46
Tablo 28. Pulmoner emboli hastalarına ait tedavi seçeneklerinin dağılımı.....	46
Tablo 29. Hastaların acil sonlanım dağılımı.....	46

Tablo 30. Hasta sonlanım dağılımı.....	47
Tablo 31. Hastaların hastanede ve yoğun bakımda kalış süresi	48
Tablo 32. Hastaların RV CT/LV CT oranı ile troponin değerleri arasındaki ilişki.....	49
Tablo 33. Pulmoner emboli hastalarında kanser türlerinin dağılımı	49
Tablo 34. Hastaların RV CT/LV CT oranı ile BNP değerleri arasındaki ilişki.....	49
Tablo 35. Pulmoner emboli hastalarında BNP ve RV CT/ LV CT oranı değerlerinin mortalite ile karşılaştırılması	50
Tablo 36. Hastaların RV CT/LV CT oranı ile BNP değerleri arasındaki ilişki.....	50
Tablo 37. Hastaların BNP değerleri ile yoğun bakımda kalış süreleri arasındaki ilişki.....	51
Tablo 38. Hastaların RV CT/LV CT oranı ile yoğun bakımda kalış süreleri arasındaki ilişki	51
Tablo 39. Yoğun bakımda kalış sürelerinin RV/CT/LV CT oranı ile açıklandığı regresyon modelinin parametrelerinin anlamlılık testi	51

ŞEKİLLER

Şekil 1. Sekonder hemostaz	6
Şekil 2. PTE'de tedavi yaklaşımı	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner emboli (PE) her uzmanlık dalında karşılaşılabileceğimiz bir hastalıktır. Bununla birlikte, klinik bulguların çeşitliliği ve başka hastalıkları taklit edebilmesi, kesin tanı için zamana ihtiyaç duyulması, ayırıcı tanıda akla gelmemesi gibi nedenlerle tanı konulamayabilir (1).

Pulmoner emboli terimi pulmoner arter (PA) ve dallarının trombus, yağ, hava, kemik iliği, artroplastik çimentosu, amniyotik sıvı, tümör hücresi, talk ve septik materyal gibi maddelerle tıkanması anlamını kapsadığı halde; venlerde bulunan pıhtının yerinden koparak pulmoner arter veya dallarını tıkanmasına pulmoner tromboemboli (PTE) veya trombotik venöz trombo-emboli denir. Pulmoner emboli derin ven trombozunun (DVT) bir uzantısı olmakla beraber, sebeplerinin aynı olması nedeniyle klinik tanımlamada bu iki olayı ifade eden venöz tromboemboli (VTE) terimi de kullanılabilir (12).

Tedavi edilmemiş vakalarda PTE'nin mortalitesi yaklaşık olarak %25-30, tedavi edilen vakalarda ise mortalite %2-8'e düşmektedir. Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner hastalıklar ve ileri yaş ile ilişkilidir (4).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre VTE'nin yıllık ortalama insidansı yaklaşık olarak 1/1000 dir. Yaşla beraber bu oran artar ve 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre yaklaşık olarak 10 katına yükselir (5-13-14). PE insidansı erkekler ve beyaz ırka göre kadınlar ve siyah ırkta daha fazla; en az Asya ve Latin kökenlilerde görülmektedir (6).

PTE de risk faktörleri geniş bir yelpazede dağılım göstermektedir. Bunların içinde; artmış yaş, total vücut immobilitesi, 48-72 saatten uzun yatak istirahati, geçirilmiş cerrahi operasyon, trombofiliye eğilim gösteren maligniteler, gebelik, eksojen östrojen kullanımı, antifosfolipid sendromları, inflamatuvar barsak hastalıkları ve homosistein artışı gibi durumlar, obezite (BMI > 35kg/), kalıcı kateter kullanımı, kalp yetmezliği, sigara, uzun süreli seyahat ve geçirilmiş serebrovasküler olaylar sayılabilmektedir (7).

Klinik tablo embolinin sayısına, büyüklüğüne, yerine, enfarktüs gelişip gelişmemesine, tekrarlayıcı olup olmamasına, hastanın yaşı ve önceki kardiyak rezervine bağlı olarak çok değişkendir. Pulmoner emboliye özgü olmayan klinik semptom ve belirtiler, semptomsuz klinik tablodan ani ölüme kadar uzanan geniş bir yelpazede görülebilir (9).

PTE masif, submasif ve nonmasif olmak üzere üç gruba ayrılabilir. Masif PTE; hipotansiyon (sistolik kan basıncı<90 mmHg), şok ve kardiyak arrest ile seyreden, hemodinamik olarak anstabil gruptur. Submasif PTE ; normotansif ancak RVD ile seyreden, nonmasif PTE ise; normotansif ve RVD saptanmayan gruptur. Submasif ve nonmasif PE gruplarında hemodinamik bulgular stabildir (23).

Pulmoner emboliden şüphelenilen hastalarda tanı koyabilmek için çeşitli laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda yaygın olarak kullanılan D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşan trombüsü parçalaması sonucunda salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (15,16). D-dimer, DVT ve PE tanısında sensitivitesi yüksek bir laboratuvar tetkikidir (16,17). Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, kalp yetmezliği, kanser, ağır enfeksiyonlar, sistemik lupus eritematozus ve gebelik gibi durumlarda da test pozitif bulunabilir (18).

Troponin-T kalp kaslarına spesifik bir enzimdir. Masif PE'ye bağlı gelişen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artırır. Sağ koroner arter dolaşımının azalması ile sağ ventrikül kaslarında mikroenfarktüsler oluşur ve bu alanlardan troponin salınımı artar (20).

Kardiyak hastalıklarda dolaşıma salınan nörohormonlardan birisi de brain natriüretik peptid (BNP) dir. BNP'nin en önemli özelliklerinden birisi kardiyak önyükü refleks taşikardi oluşturmadan azaltmasıdır. Bu etki muhtemelen vagal stimulusla, santral sinir sisteminden sempatik uyarımın baskılanmasıyla ve otonomik sinir uçlarından katekolamin salınımının azalmasıyla oluşmaktadır (149). Çalışmalarda BNP ile ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül end-diastolik basıncı ve pulmoner wedge basınç arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (152,153). BNP düzeylerinin tanıdan çok prognozu belirlemede değerli oldukları düşünülmektedir.

Dekompanse kalp yetersizliği olanlarda BNP düzeyinde belirgin yükselme görülürken, sadece sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda orta düzeyde yükselme olmaktadır (154). Sağ kalp yetmezliğine neden olabilen kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve PTE'de de BNP düzeylerinin arttığı ileri sürülmektedir (155).

Transtoraksik ekokardiyografi (TTE), alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografisi (BTPA), arteriyografi ve venografi,

manyetik rezonans (MR) görüntüleme, pulmoner anjiyografi, akciğer sintigrafisi PE tanısında kullanılabilen görüntüleme yöntemleridir (22).

1980'lerde PE tanısı koymaya yönelik ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ve konvansiyonel pulmoner anjiyografi kullanılmaya başlanmıştır. 1992'de helikal Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile 5-10 mm kesit kalınlığı kullanılarak ve 20-30 sn nefes tutularak çekilmekteydi. Yapılan çalışmalarda helikal BT'nin santral emboli saptamada yüksek duyarlılık ve özgüllüğünün olduğu (sırasıyla %80 -%100) buna rağmen segmental ve subsegmental dallardaki emboliyi göstermede yetersiz olduğu saptanmıştır (27).

Son yıllarda bilgisayarlı tomografi teknolojisindeki gelişmeler ve çok kesitli bilgisayarlı tomografinin kullanılmaya başlanması ile tek nefes tutma periyodunda, ince kesit kalınlığında inceleme yapılabilmektedir. Bu gelişmeler neticesinde invazif tanısal uygulamalar yerini non-invazif BT anjiyografik işlemlere bırakmıştır. Pulmoner BT anjiyografi hem anjiyografik tetkikler içerisinde hem de PTE tanısında en sık kullanılan yöntem haline gelmiştir. BTPA artık birçok merkezde, yüksek oranda şüpheli sonuçlar veren V/P sintigrafisinin ve invaziv bir yöntem olan pulmoner anjiyografinin yerini almıştır (24,25).

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, acil servise Ocak 2015 – Haziran 2015 tarihleri arasında başvuran, pulmoner emboli ön tanısı ile bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) tetkiki yapılan olgulardan 45 pulmoner emboli tesbit edilen ve 35 pulmoner emboli tesbit edilmeyen hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) sağ ve sol ventrikül çapı ölçülüp birbiriyle oranlanmıştır. Sağ ventrikül çapı / sol ventrikül çapı oranının mortalite ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Ayrıca PE saptanan ve saptanmayan hastaların BNP düzeylerinin arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Pulmoner Tromboembolinin Tanımı

Pulmoner tromboemboli ilk kez 1819 yılında Laennec tarafından pulmoner apopleksi olarak tanımlanmış ve bu konudaki ilk olgu 1837 yılında Helie tarafından sunulmuştur. 1846'da Von Virchow venöz trombozis ile pulmoner emboli ilişkisini ortaya koymuş ve "emboli" terimini kullanmıştır. 1872 yılında Conheim emboli ve enfarktüsü tanımlamıştır (32).

Pulmoner emboli terimi pulmoner arter (PA) ve dallarının trombus, yağ, hava, kemik iliği, artroplasti çimentosu, amniyotik sıvı, tümör hücresi, talk ve septik materyal gibi birçok maddeyle tıkanması anlamını kapsadığı halde; venlerde bulunan pıhtının yerinden koparak pulmoner arter ve dallarını tıkamasına pulmoner trombo-emboli (PE) veya trombotik venöz trombo-emboli denilmektedir. Pulmoner emboli derin ven trombozunun (DVT) bir uzantısı olmakla beraber, predispozan faktörlerin aynı olması nedeniyle klinik tanımlamada bu iki olayı ifade eden venöz tromboemboli (VTE) terimi de kullanılmaktadır (12).

2.2. Epidemiyoloji

PTE sıklığının günümüzde tam olarak tespit edilmesinde bazı güçlükler vardır. Bunun çok sayıda nedeni olduğu düşünülmektedir,

1. Bildirimler birçok merkezde tam olarak yapılamamaktadır. Ülkemiz de bu gruba dâhildir.
2. PTE tanısı için farklı tanı metodları ve kriterleri kullanıldığından sonuçları birleştirmek veya aralarında karşılaştırma yapmak zorlaşmaktadır.
3. Tanısı güç konabilen bir hastalıktır. Ayırıcı tanıları geniş ve sık görülen hastalıklardan oluşmaktadır.
4. Hastaneye henüz başvurmamış kişilerdeki PE varlığı tespit edilememektedir.
5. Asemptomatik PTE'lilerin laboratuvar ve otopsi analizleri yeterince yapılamadığından gerçek insidansın tespiti mümkün olamamaktadır (33).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre; VTE'nin ortalama yıllık insidansı 1/1000 olup, yaşla birlikte artarak 85 yaş civarında 1/100'e ulaşır. 40 yaşın üzerinde her 10 yıl için VTE insidansı ikiye katlanmaktadır (34). Yıllık yeni vaka sayısı; Fransa için 100.000, İngiltere için 65.000 ve İtalya için 60.000 olarak bildirilmiştir (35).

2.3 Mortalite

DVT geçiren hastaların yaklaşık %10'unda sonraki dönemlerde PTE gelişmekte ve bu hastaların da yaklaşık % 10'u kaybedilmektedir. PTE tanısı konan hastaların ilk 3 ay içindeki ölüm oranları PTE tanısının prospektif araştırılması (PIOPED) çalışmasında %15 iken PTE kayıtlarının uluslararası toplanması (ICOPER) çalışmasında ise %17,5 olarak bulunmuştur. PTE, tüm hastane ölümlerinin %5-15'inden sorumludur. PTE geçiren ve yaşayan hastaların yaklaşık 2/3'ünde doğru tanı konulamamaktadır. PTE geçiren ve tanı konulamamış hastalarda mortalite oranı %30'lara kadar çıkmaktadır. PTE tanısı konulan hastalara uygun tedavi yapıldığında mortalite oranı %3'e kadar düşebilmektedir (34).

2.4 Patogenez

2.4.1 Normal Hemostaz ve Venöz Trombüs Oluşumu

Normal kan akışı; koagülan, antikoagülan ve fibrinolitik sistemler arasındaki dengenin korunmasıyla sağlanmaktadır (36). Bu hemostatik denge hem kanamayı hem de uygun olmayan pıhtı oluşumunu önlemektedir. Bu iki süreç arasında gelişen uyumsuzluk trombüs gelişimine neden olmaktadır (37).

Trombozun patofizyolojisinde 3 ana faktör bulunmaktadır. Bunlar; damar duvarında bulunan bozukluklar, kan akımının bozulması ve kandaki faktörlerin prokoagülasyon yönünde değişmesidir (39).

Damar zedelendiğinde meydana gelen hemostaz; damar spazmı, trombosit tıkaç, kanın koagülasyonu ile pıhtı oluşumu ve fibröz dokunun pıhtı içine doğru büyümesiyle damarın tıkanmasıdır. Ayrıca endotel örtüsünün kalkması ile trombositler, trombojenik olan endotel altı ekstrasellüler matriks ile karşılaşır, damar duvarına yapışarak aktive olur ve fibrin tıkaç oluşumunu uyarır (trombosit tıkaçı, primer tıkaç) (50). Primer tıkaç gevşektir ve sekonder tıkaç oluşmadığı sürece yerinden sökülebilir. Sekonder hemostatik tıkaç 3 basamakta gerçekleşir:

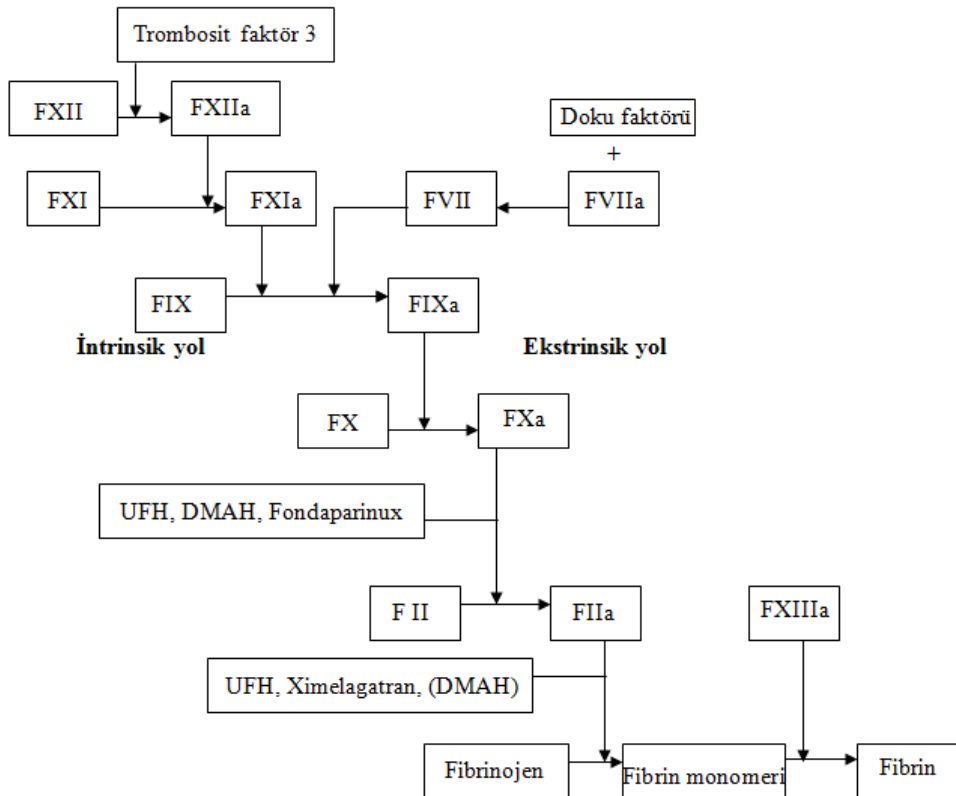
1. Protrombin aktivatörü oluşumu: İki yolla oluşur.

a. Ekstrensek yol: Zedelenmiş damar duvarından “doku faktörü” kompleksi salınır. Doku faktörü plazmada bulunan faktör (F) VIIa ile kompleks yapar ve FX'u, aktif olan FXa'ya çevirir (14).

b. İntrensek yol: Duvardaki kollajen gibi negatif yüzeylerin üzerindeki kallikrein ilekanın teması, iki önemli pıhtılaşma faktörü olan FXII ve trombositlerin değişimine neden olur. Trombositlerden, “trombosit faktör 3” (PF3) salınır ve FXII aktif olan FXIIa’ya dönüşür. FXIIa, FXI’i FXIa’ya dönüştürür. FXIa, FIX’un FIXa’ya dönüşümünü sağlar. FIXa ise, FVIII, trombosit fosfolipidleri ve PF3 ile birlikte kalsiyum (Ca²⁺) varlığında FX’u FXa’ya dönüştürür (51). Ekstresek ve intrensek yolla aktive olan FXa, trombosit ve doku fosfolipidiyle birleşerek FV’e bağlanır ve protrombin aktivatorünü oluşturur (52).

2. Protrombinin trombine çevrilmesi: Protrombin aktivatörü yeterli Ca²⁺ varlığında, protrombini trombine dönüştürür (51).

3. Fibrinojenin fibrine dönüşümü: Trombinin fibrinojeni etkilemesi ile ‘fibrin monomeri’ oluşur. Trombin, fibrin stabilize edici faktör olan FXIII’ü aktive eder ve fibrin ağı kuvvetlendirilmiş olur (51). Hemostaz mekanizması Şekil 1’ de özetlenmiştir.



Şekil 1. Sekonder hemostaz (51)

Normal fizyolojik şartlarda pıhtılaşmayı önleyen faktörler:

1. **Antitrombin III (AT III):** Trombinin plazmadaki major inhibitörüdür. Trombini bağlayıp, fibrinojene etki etmesini engeller.

2. **Trombomodulin:** Trombini bağlayarak doğal bir antikoagülan olan protein C'yi aktive eder. Aktive protein C ise protein S kofaktörlüğü ile FVa ve FVIIIa'nın enzimatik yıkılmasını sağlar.

3. **Plazmin:** Hemostaz sağlandıktan sonra "fibrinoliz" ile aşırı fibrin oluşumu engellenmektedir. Yaralanan dokular ve damar endoteli yavaş bir şekilde doku plazminojen aktivatörü (TPA) salgılamaya başlarlar. Pıhtı oluşuktan sonra, plazminojen plazmine çevrilir ve pıhtı ortadan kaldırılır (51).

2.4.2 Pulmoner Embolinin Fiziopatolojisi

1856'da Virchow damar içi pıhtılaşmaya yol açan 3 faktör tanımlamıştır. Virchow triadı da denilen bu faktörler:

1. Staz
2. Hiperkoagülabilité
3. Damar endotel hasarı (39,42).

Staz ve hiperkoagülabilité birlikte venöz trombüs oluşumunda damar endotel hasarından daha önemli rol oynamaktadır (39). Staz ve türbülans normal akımı bozarak trombositlerin endotelle temasına sebep olmaktadır. Aktive pıhtılaşma faktörleri kana karışamaz, pıhtılaşma faktör inhibitörlerinin staz alanına ulaşması gecikir. Endotelyal hücrelerin aktive olması, pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu veya antikoagülan mekanizmasının inhibisyonu ile trombüs oluşumuna neden olur (39,42).

PE'nin oluşturacağı klinik ve fizyolojik sonuçlar:

- a) Tıkanan pulmoner arter yatağının genişliğine
- b) Embolinin akciğerde oluşturacağı değişikliklere
- c) Pulmoner emboli öncesi hastanın kardiyopulmoner fonksiyonel kapasitesine bağlıdır (9).

Pulmoner emboliye bağlı olarak akciğerlerde bazı fiziopatolojik değişiklikler meydana gelir. Tıkanan damar yatağının beslediği akciğer dokusunda perfüzyon kesilmesine rağmen ventilasyon devam etmektedir. Bu bölgeler 'alveoler ölü boşluk' olarak adlandırılır. Böylece total ölü boşluk alanı artar. Artmış ölü boşluk karbondioksit eliminasyonunu bozar

(42). Arteriyel PCO₂'ye medüller kemoresöptörlerin duyarlılığı artmaz ve hipokseminin de katkısıyla 'hiperventilasyon' gelişir. Hiperventilasyon ve artmış ölü boşluk ventilasyonunun etkisiyle 'alveoler hipokapni' ortaya çıkar (44,45).

Pulmoner emboliyi takip eden süreçte tıkanan damarın distalindeki alveoler alandaki sürfaktan yapımı bozulur (46). Sürfaktan azalması ile birlikte alveoler kollaps, atelektazi (24-48 saat içinde), alveoler ödem ve hemoraji gelişir. Ventilasyon alanlarının da kaybı ile ventilasyon-perfüzyon (V/Q) dengesi bozulur. Ventilasyon-perfüzyon uygunsuzluğu oksijen ve karbondioksit transferini bozar (44). Kılcal damar yatağında akımın azaldığı bölgeler ve tıkanmamış damarların bulunduğu aşırı akım bölgeleri V/Q uyumsuzluğuna yol açarak, hipoksemiye neden olur (45,48). Venöz kan akciğerdeki gaz değişim ünitesine uğramadan arteriyel sisteme girdiğinde şantlar oluşur. Etkilenen akciğer dokusundaki sürfaktan eksikliği ve atelektazi de ventilasyon perfüzyon oranlarının azalmasına ve hipoksiye neden olur (42). İntrakardiyak şant ise patent foramen ovaleden gelişir. Hastaların yaklaşık üçte birinde, açık foramen ovale aracılığı ile sağdan sola şant sonucunda, sağ ve sol atriyum arasında tersine dönmüş basınç gradiyenti ağır hipoksemiye ve paradoksal embolizasyon ile inme riskinin artmasına yol açar (48).

Hipoksemi gelişim mekanizmaları:

- a) V/Q oranının bozulması
- b) Azalan kan kardiyak atım hacmi nedeni ile arteriyel-venöz oksijen farkının artması
- c) Atelektazi ve ödem nedeniyle ventilasyonun kaybolduğu alanlarda ve artan pulmoner arteriyel basınca (PAB) bağlı var olan arteriyo-venöz anastomozların açılması nedeni ile şant gelişmesidir (9, 44, 45).

2.5 Risk Faktörleri

Virchow tarafından tanımlanan triadda yer alan staz, hiperkoagülabilité ve endotel hasarı trombüs gelişiminde rol oynayan faktörlerdir. Venöz tromboemboli olgularının %75'inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanırken, %25 olgu ise idiyopatiktir (9, 14, 58). Venöz tromboza neden olan klinik durumlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Virchow triadı: Venöz tromboza neden olan klinik durumlar

Staz	İmmobilizasyon Yatak istirahati Aneztesi Konjestif kalp yetmezliği, kor pulmonale Daha önce venöz tromboz geçirmek
Hiperkoagülopati	Malignite Antikardiyolipin antikoru Nefrotik sendrom Esansiyel trombositoz Östrojen tedavisi Heparin ile indüklenmiş trombositoeni İnflamatuvar barsak hastalığı Paroksizmal noktümal hemoglobinüri Dissemine intravasküler koagülasyon Protein C ve S eksikliği Antitrombin 3 eksikliği
Damar endotel hasarı	Travma Cerrahi

Tablo 2. Venöz tromboemboli için risk faktörleri

GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ	KAZANILAN RİSK FAKTÖRLERİ
Antitrombin III eksikliği Protein C eksikliği Protein S eksikliği Faktör V Leiden mutasyonu Aktive Protein C rezistansı (FV mutasyonu olmadan) Protrombin G20210A mutasyonu Disfibrinojenemi Plazminojen eksikliği Hiperhomosisteinemi Faktör VIII artışı Antikardiyolipin antikorları Faktör VII eksikliği Faktör IX artışı	İleri yaş Son 3 ayda cerrahi (örn: pelvik, kalça) Kanser İmmobilizasyon Travma Spinal kord hasarı Gebelik-Lohusalık dönemi Polistemia vera Antifosfolipid sendromu Oral kontraseptif ilaçlar Hormon replasman tedavisi Kemoterapi Santral venöz kateterizasyon Konjestif kalp yetmezliği VTE geçirme öyküsü Nefrotik sendrom

2.5.1 Edinsel Risk Faktörleri

2.5.1.1 Cerrahi – Travma

Major cerrahi girişim trombozis için başlıca risk faktörüdür. Ortopedik, nöroşirurjik, jinekolojik ve ürolojik cerrahi sonrası VTE riski yüksektir. Son 45-90 gün içerisinde yapılan cerrahi girişim VTE riskini 6-22 kat arttırmaktadır (5).

Cerrahi girişim türlerine göre DVT ve ölüme yol açan PTE görülme riski Tablo 3'te verilmiştir (57).

Tablo 3. Cerrahi girişimlerin DVT ve PTE riskleri

Cerrahi girişim türü	DVT riski (%)	Ölüme yol açan PTE riski (%)
Kalça kırığı	25-35	2-4
Kalça replasmanı	20-30	2-4
Diz replasmanı	20-30	2-4
Abdominal veya pelvik kanser cerrahisi	20	0,5-1
Kanser dışı abdominal cerrahi	5-7	0,5
Koroner arter by-pass cerrahisi	5-7	0,5

2.5.1.2 Gebelik ve Postpartum Periyod

Gebelikte VTE riski 3-10 kat artış gösterebilmektedir (61). Özellikle post-partum dönemde, pre-eklampsi gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk yüksek olup, postpartum dönemde 20 kata kadar artabilir (60,62). Faktör 5 leiden ve protrombin mutasyonu varlığında gebelerde ve postpartum dönemde VTE riski 30-50 kat artış göstermektedir (59).

2.5.1.3 Kanser

Sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında kanserli hastalarda semptomatik VTE gelişme riski 7 kat daha yüksektir (64). Kanserli hastalarda VTE gelişimi çok sayıda faktöre bağlıdır. Malignitenin kendisine bağlı gelişen hemostatik sistem bozuklukları bir neden olabilirken, kemoterapi ilaçlarına, immobilizasyona, infeksiyöz komplikasyonlara, kronik santral venöz kateter infiltrasyonuna sekonder gelişen hemostaz değişiklikleri diğer nedenler arasında sayılabilmektedir (63). Yapılan bir çalışmada hematolojik maligniteler, akciğer kanseri ve gastrointestinal sistem (GİS) tümörlerinde PTE insidansı en yüksek bulunmuştur (64).

2.5.1.4 Hormon Replasman Tedavisi ve Oral Kontraseptif Kullanımı

Oral kontraseptif ilaç (OKS) kullanımı ve hormon replasman tedavisi (HRT), VTE riskini arttırmaktadır. Östrojen dozunun azaltılması ile VTE riski azalmakla birlikte OKS kullanımı VTE riskini 2-5 kat arttırmaktadır. OKS kullanımının ilk yılında risk en yüksektir. OKS' lerde 3. jenerasyon progesteron (desogestrel, gestodene) içerenlerde, ikinci jenerasyon (levonorgestrel) içerenlere göre risk 2 kat daha yüksektir (65). HRT VTE riskini 2-4 kat artırır. Ancak transdermal östrojen kullanımında, karaciğerden ilk geçiş etkisi olmayacağı için, oral östrojenin tersine VTE riskini arttırmadığı belirtilmektedir (66).

2.5.1.5. İmmobilizasyon

Kısa süreli bir immobilizasyon bile VTE riskini artırır. Cerrahinin immobilizasyona yol açarak emboli riskini arttırdığının iyi bilinmesine rağmen, dahili hastalıklarda risk çoğunlukla ihmal edilebilmektedir (67). Dahili servislerde yatan hastaların %20, cerrahi servislerde yatan hastaların ise %40'ında VTE gelişmektedir (69). Dahili hastalık nedeniyle hospitalize edilen hastalardan; kalp yetmezliği, orak hücreli anemi, HIV enfeksiyonu, nefrotik sendrom, diyabet, romatoid artrit ve hipotiroidide VTE riski artmaktadır (69). Paralizi, yatak istirahati ve uzamış uçak yolculuğu da VTE riskini arttıran diğer immobilizasyon nedenlerindedir (71).

2.5.1.6 Obezite

Obezite, özellikle kadınlarda VTE ile ilişkili bulunmuştur. Framingham çalışmasının sonuçları bunu desteklemekle birlikte Nurse's Health çalışmasında, Vücut Kitle İndeksi'nin (VKI) 29 kg/m²'den büyük veya eşit olmasının, VTE için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (71).

2.5.1.7 Yaş

Venöz tromboemboli riski 45 yaş sonrasında anlamlı şekilde artmaktadır (5,14,72). Hansson ve ark yaptıkları bir çalışmada PE'li hastaların yaş ortalamasının 62 olduğunu, hastaların yaklaşık %65'inin ise 60 yaş üzerinde olduğunu tesbit etmişlerdir. Elli yaş altı ile karşılaştırıldığında 80 yaş üzerinde olan hastalarda gözlenen oranlar 10 kat daha yüksek bulunmuştur (73).

2.5.1.8 Geçirilmiş VTE öyküsü

VTE öyküsü bulunan ve hastanede yatan hastalar, rekürrens açısından önemli bir risk oluşturur. VTE öyküsü olan ve cerrahi uygulanan hastalarda profilaksi yapılmadığı takdirde bu hastaların % 50'sinden fazlasında postoperatif dönemde DVT gelişmektedir (74). İlk DVT'den sonraki 5 yıl içinde DVT'nin tekrarlama oranı % 21,5'tir (75). Bir çalışmada PTE'de rekürrens oranı % 8,3 bulunmuştur. Rekürrens sıklıkla tedavinin ilk haftasında görülür. Rekürrens görülen hastalarda mortalite oranı %45 bulunmuştur (76).

2.5.1.9 Diğer Edinsel Risk Faktörleri

Polisitemia vera, esansiyel trombositoz, akut lösemi gibi hematolojik hastalıklar, farklı hücre serilerinin aşırı üretimi ile kan viskozitesini artırarak VTE'ye yatkınlık oluşturmaktadır (64).

Lupus antikoagülanı ve diğer antifosfolipit antikorların varlığı PTE için bağımsız risk faktörleridir. VTE'li hastaların %5-15'inde lupus antikoagülanı pozitifdir. Lupus antikoagülanının pozitif olması VTE riskini 9 kat arttırmaktadır (64).

Miyokard İnfarktüs (MI) geçiren hastalarda %5-35, konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalarında %9-21 oranında VTE görülür. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) düştükçe PTE riski artmaktadır (35). KOAH hastalarında atak sırasında %3,3-8,9 oranında PTE saptanmıştır (37). Diabetes Mellitus (DM) hastalarında da PTE riski yüksektir. Sigara, PTE için bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir (78).

2.5.2 Kalıtsal Risk Faktörleri

40 yaşından önce gelişen ve nedeni açıklanamayan, tekrarlayan VTE atakları olanlarda, ailesinde VTE öyküsü saptananlarda, olağan dışı bölgelerde (üst ekstremiteler, bacak içi venler) tromboz gelişenlerde, warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda ve neonatal tromboz öyküsü olanlarda genetik risk faktörlerinin araştırılması gerekmektedir (79). İlk bilinen kalıtsal trombofili faktörü, 1965'te tanımlanan AT III defektidir. Kalıtsal risk faktörlerinin en yaygını olan Faktör 5 leiden (FV leiden) mutasyonu 1993'te tanımlanmıştır. Heterozigot taşıyıcılarda yaşam boyu VTE riski 5-10 kat, homozigotlarda ise 80 kat artmaktadır. Gebelik, postpartum dönem ve OKS kullanımı durumunda FV leiden mutasyonu önemli bir risk faktörüdür. Bir diğer kalıtsal trombofili nedeni ise protrombin gen mutasyonudur. Genel popülasyonda %2-4 oranında görülür. Protrombinin aşırı üretimi, DVT

riskini 3-4 kat artırır. Diğer sık görülen üç neden arasında antitrombin 3, protein C ve protein S eksikliği sayılabilir (59).

Ülkemizde görülen kalıtsal risk faktörlerinin sağlıklı toplumda ve hasta gruplarında görülme sıklıkları Tablo 4' te verilmiştir (80).

Tablo 4. Ülkemizde kalıtsal risk faktörleri sağlıklı ve hasta bireylerde oranları

	Sağlıklı Toplum (%)	DVT'li hastalar (%)	PTE'li hastalar (%)	VTE'li hastalar (%)
Faktör V Leiden mutasyonu (heterozigot + homozigot)	2-12	24,6-28,8	7,9-2,1	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	5,4	2,5	5,8-13,5
Protein S eksikliği	0-3,0	5,4	3,8	3,1-13,5
Antitrombin III eksikliği	0-0,5	0	2,5	1,0-5,4
Antifosfolipid antikorları	6,1	*	*	*
Artmış faktör VIII	3,0-9,4	*	53,3	53,1-55
Artmış faktör IX	4,7	*	*	*
Hiperhomosisteinemi	8,9	5,4	8,8	11,5-17,6
Kalıtsal trombofili	15,1	37,4	7,9-8,6	41,6

* Veri yok.

2.6 Pulmoner Emboli'de Doğal seyir

PE çoğu olguda DVT'nin bir sonucu olduğu için, VTE'nin doğal seyrini incelerken DVT ile PE'yi bir bütün olarak ele almak gerekir. VTE'nin doğal seyri ile ilgili yapılan ilk çalışmalar, 1960'lı yıllarda ortopedik cerrahi ortamında gerçekleştirilmiştir (81). Bir çalışmada hastaların %30'unda VTE' nin cerrahi sırasında baldırda DVT ile birlikte başladığını göstermiştir. DVT hastaların üçte birinde birkaç gün içinde kendiliğinden geçmiş ve yaklaşık %40' ında ilerlememiştir; ancak %25'inde proksimal DVT ve PE gelişmiştir. Cerrahi sonrası VTE riski, cerrahi izleyen ilk 2 hafta içinde en yüksektir. Antitrombotik profilaksi, perioperatif VTE riskinde anlamlı azalma sağlar. Semptomatik DVT'si olan hastaların çoğunda proksimal pıhtılar vardır ve vakaların %40-50'sinde, genellikle klinik belirti vermeyen PE ortaya çıkmaktadır (82,83). PE, DVT'nin başlamasından 3-7 gün sonra gelişir ve olguların %10'unda, belirtilerin başlangıcından sonraki 1 saat içinde ölümcül olabilir; ölümcül olguların çoğunda klinik olarak tanı konamaz.

Olguların %5-10'unda PE kendini şok ya da hipotansiyon ile belli eder ve olguların %50 kadarında şok olmaksızın, kötü prognozun bir göstergesi olan sağ ventrikül işlev bozukluğuna (SVİB) ilişkin laboratuvar bulguları vardır (84,85). Ölümünün çoğu (>%90) PE tanısı konamadığı için tedavi edilmeyen hastalarda gelişir (87).

2.7 Pulmoner Tromboemboli'de Klinik

2.7.1 Klinik Şüpheler

PTE'de klinik şüpheler, tanı koymada önem taşımaktadır. Özellikle dispne ve taşikardi ile başvuran, akciğer grafisi normal bulunan ve bu durumun başka bir hastalıkla açıklanamadığı olgularda PTE'den mutlaka şüphelenilmelidir. Otopsi çalışmalarının sonuçlarına göre olguların çoğunda ölüm öncesinde PTE kuşkusunun olmadığı belirlenmiştir (88).

2.7.2 Klinik Belirtiler

PTE'de klinik bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, enfarktüs gelişip gelişmediğine, tekrarlayıcı olup olmadığına ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyon rezerv durumuna göre değişebilir. Klinik bulgular ve belirtiler; nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi ve bacak şişliğidir. Fizik muayene bulguları ise; takipne, taşikardi, inspiryum sonu raller, P2 sesinde şiddetlenme, ateş, konfüzyon, wheezing, plevral frotman, siyanoz, hipotansiyon ve şok şeklinde olabilir (89).

Dispne, takipne, taşikardi, plevra ağrısı, öksürük ve hemoptizi gibi semptomlar sadece PTE'ye spesifik değildir. Dolayısıyla ile tek başına klinik yaklaşım PTE tanısı için yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir. Bu semptom ve bulguların hiçbiri PTE için spesifik değildir.

PTE'de önceden kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda, dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. PTE'de dispne tek semptom olabilir. Özellikle haftalar içinde progresif olarak artan dispne varlığında PTE'den şüphelenilmelidir. Olguların yarısından fazlasında dispne ve takipneyle birlikte plevral ağrı bulunmaktadır. Hemoptizi yakınması olguların % 10'undan daha azında görülür.

PTE'de direkt tanı koydurabilecek spesifik semptom ve bulgular yoktur. En sık semptomlar; dispne(%73), plöritik göğüs ağrısı(%44) ve öksürük(%34) olarak sıralanmaktadır. En sık gözlenen klinik bulgular ise; takipne(%54) ve taşikardidir (%24). Alt

ekstremitelerde ağrı, eritem, ısı ve çap artışı, gode bırakan ödem, ayağın dorsofleksiyonu ile baldır ağrısı (Homan's belirtisi) gibi DVT bulguları ise hastaların %47'sinde mevcuttur (89). PTE'de görülen semptom ve klinik bulguların insidansı Tablo 5'de verilmiştir (90).

Tablo 5. PTE'de semptom ve bulguların insidansı

	Masif PTE (%)	Submasif PTE (%)	Önceden Kardiyopulmoner hastalığı olmayan PTE'li hastalar (%)
Dispne	85	82	73
Plöritik göğüs ağrısı	64	85	66
Öksürük	53	52	37
Hemoptizi	23	40	13
Takipne	95	87*	70**
Taşikardi (>100/dk)	48	38	30
P2 sertleşmesi	58	45	23
Ral	57	60	51
Flebit	36	26	11

*>16/dk **>20/dk

Pulmoner emboli klinik tabloları;

- Masif
- Submasif
- Non-masif (minör) olarak sınıflandırılır (9).

Masif PE'de büyük bir trombus, ana pulmoner arter veya lobar dallarının bifurkasyonlarına yerleşip, pulmoner damar yatağının %50'den fazlasını ani olarak tıkaması ile hemodinamik bozukluğa neden olmaktadır (42). Santral damarların tıkanmalarında dispne ve hipoksemi bulguları daha ön plana çıkmaktadır. Pulmoner arterdeki tıkanma ve vazokonstriksiyona yol açan mediyatörlerin salınımı ile sağ ventrikül ard yükü artar. Kardiyak output sürdürülmeye çalışılırsa PAB ve sağ ventrikül iş yükünde artış meydana gelir. Bu iş yüküne dayanılamadığı zaman akut sağ kalp yetmezliği gelişir (44).

Masif embolili hastalar; hipoksemi ve düşük kardiyak output nedeniyle ciddi dispnesi, takipnesi olabilen ve senkop gelişebilen hastalardır (42). Hastalarda hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg), hipoksemi ve artmış kardiyak iş yükü nedeniyle göğüs ağrısı olabilir (20). Kardiyak outputun azalmasına bağlı olarak siyanoz, periferik soğukluk, şiddetli taşikardi, apati, oligüri, mental konfüzyon gelişebilecek bulgulardır (42). Pulmoner 2. ses sert, Gallop ritmi, triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm duyulabilir, venöz dolgunluk

saptanabilir (57,42,44). Olguların %5-10'unda PE şok ya da hipotansiyon ile kendini gösterir (91,92).

Submasif PE; pulmoner arteriyel sistemin %30-50 kadarı trombus ile tıkanmıştır. Sistemik kan basıncı korunmasına rağmen ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon, hipokinezi, PAB artışı) bulguları mevcuttur (9).

Non-masif (minör) PE'de ise sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal saptanır. Klinik olarak tanı koymanın zor olduğu gruptur. Açıklanamayan göğüs ağrısı ve takipne varlığında tanısız testler yapılmalıdır (93). Akut minör (nonmasif) PE'si olan hastalarda pulmoner arteriyel sistemin %50'den daha azı tıkanmıştır ve genellikle hastalar semptomatik değildir. Bu hastalarda ortalama pulmoner arter basıncı nadiren 25 mmHg'yi geçer. Non-masif PE sağ ventrikülde genişleme yapmaz, ventrikül fonksiyonları iyi korunur, hipotansiyon gelişmez, venöz kan basıncı korunur ve kalp sesleri normaldir (42).

2.7.3 Tanı Öncesinde Klinik Skorumla

PTE şüphesi ile gelen hastalarda klinik olasılık değerlendirmesi mutlaka yapılmalıdır. Klinik olasılık değerlendirilirken, hastanın medikal öyküsü, VTE için risk faktörlerinin varlığı, klinik bulgular ve rutin laboratuvar testleri dikkate alınmaktadır (44). Birçok farklı klinik olasılık skorumla sistemleri mevcuttur. Bunlardan Well's ve Modifiye Geneva klinik olasılık skorumla en yaygın kullanılanlardır. Modifiye Geneva Skorumla, değerlendiren kişinin klinik yargısından, akciğer grafisi ve arter kan gazı (AKG) analizi sonuçlarından bağımsız bir değerlendirme sağlamaktadır (46). Well's ve Modifiye Geneva klinik skorumla tablo 6 ve 7'de verilmiştir (45,46).

Tablo 6. Well's klinik olasılık skorumla

Bulgu	Puan	
Aktif kanser	1	
Hemoptizi	1	
Önceden bilinen DVT veya PTE hikayesi	1,5	
Nabız>100/dk	1,5	
Son bir ayda 3 günden uzun immobilizasyon veya cerrahi hikayesi	1,5	
DVT semptom ve bulgularının varlığı	3	
PTE'den daha olası bir tanının yokluğu	3	
Klinik olasılık	Puan	PTE olasılığı (%)
Düşük	<2	2-6
Orta	2-6	17-24
Yüksek	≥ 7	54-78
PTE klinik olasılığı zayıf	≤ 4	8-13
PTE klinik olasılığı kuvvetli	>4	37-56

Tablo 7. Modifiye Geneva skorlaması

Bulgu		Puan
Yaş > 65		1
Aktif kanser		2
Hemoptizi		2
Önceden bilinen DVT veya PTE hikayesi		3
Son bir ayda cerrahi ya da alt ekstremitte fraktürü		2
Alt ekstremitede tek taraflı ödem ve ağrı		4
Spontan baldır ağrısı		3
Nabız 74-94/dk		3
Nabız >95/dk		5
Klinik olasılık	Puan	PTE olasılığı (%)
Düşük	≤ 3	7-12
Orta	4-10	22-31
Yüksek	≥ 11	58-82

Pulmoner emboli ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 8’de sıralanmıştır (95):

Tablo 8. Pulmoner emboli ayırıcı tanısındaki hastalıklar

Akut MI	Perikardit
KOAH	Perikard Tamponadı
Konjestif Kalp Yetmezliği	Primer Pulmoner Hipertansiyon
Aort Diseksiyonu	İntratorasik Malignite
Pnömoni veya bronşit	Kaburga Kırığı
Kardiyomyopati	Kostokondrit
Bronşiyal Astma	Kas-iskelet Sistemi İlişkili Ağrılar
Pnömotoraks	Anksiyete

2.8 Pulmoner Emboli Tanısı

Pulmoner emboli tanısı için öncelikle şüphe gerekir. Hikaye, klinik ve fizik muayene bulguları özgün değildir. Akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), biyokimyasal inceleme ve arter kan gazının klinik değerlendirmeye katkısı vardır. Ancak kesin tanı için görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır (57,99).

2.8.1. Akciğer Grafisi

Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PE’li hastaların yaklaşık %16-24’ünde akciğer grafisi normaldir (96,97).

PIOPED çalışmasına göre; akciğer grafisinde en sık radyolojik bulgu olarak atelektazi ya da pulmoner parankimal anormallikler (%69) gözlenmektedir. Sıklık sırasına göre bulgular şunlardır (98):

1- Çizgisel atelektazi (subsegmental) veya parankimal anormallikler (%69)

2- Plevral sıvı (%47)

3- Plevral tabanlı yoğunluk artışı (Hampton hörgücü) (%34): Pulmoner enfarktüsün klasik radyolojik bulgusudur. Sıklıkla plevral tabanlı, tepesi akciğer hiluslarına doğru uzanan, üçgen veya koni şeklinde yoğunluk artışıdır. En yaygın sağ alt lob bazalinde yerleşmiştir.

4- Diyafragma yükselmesi (%28)

5- Azalmış pulmoner damarlanma (%21)

6- Santral pulmoner damarlarda genişleme (Fleischner bulgusu) (%15)

7- Kalp boyutlarında büyüme (%12)

8- Bölgesel oligemi (Westermarck bulgusu) (%7)

9- Pulmoner ödem (%4)

10- Genişlemiş sağ desenden pulmoner arter görüntüsü (Palla işareti)

Bu bulgular PE'ye özgü bulgular değildir. Akciğer grafisi, klinik olarak PE'yi taklit edebilen pnömotoraks, pnömoni, sol kalp yetmezliği, tümör, lobar kollaps, kot fraktürü ve plevral effüzyonun dışlanması açısından önemlidir (100).

2.8.2. Elektrokardiyografi

Hastaların %30'unda EKG bulguları normal olabilir (96). Elektrokardiyografideki temel değişiklikler sağ ventrikül basınç yükü ile ilişkilidir. Anterior derivasyonlarda düşük voltajlı QRS kompleksleri PE'yle ilişkili olabilir. Akut kor pulmonaleyi destekleyen S1Q3T3, sağ dal bloğu ve sağ aks deviasyonu gibi bulgular PE olgularında saptanabilecek EKG değişikliklerdir. Fakat PE'ye özgü değildir (101). En sık görülen bulgular ST segment ve T dalga değişiklikleridir (96,91,101). Hastalarda en sık görülen EKG bulgusu sinüs taşikardisidir (100). PTE'li hastalarda görülebilecek EKG bulguları Tablo 9' da verilmiştir (102).

Tablo 9. PTE'li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları

Sinüs taşikardisi Atriyal ekstrasistol Yeni gelişen atriyal fibrilasyon Sağ dal bloğu S1Q3T3 paterni D3, AVF'de Q dalgası V1'de QR dalgası Sağ aks sapması Sağ ventrikül T dalgası negatifleşme, V5'te S dalgası, sağ dal bloğu V4-5-6'da ST çökmesi, V1-AVR-D3'te ST yükselmesi

2.8.3 Ekokardiyografi

Akut PE'li hastalarda prognozun belirlenmesi ve tedavinin seçiminde sağ ventrikül disfonksiyonu son derece önemli bir göstergedir (44). Hastaların %50 kadarında sağ ventrikül disfonksiyonu bulgular vardır ve bu mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ekokardiyografi masif ve submasif PE'de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun tesbit edilmesini sağlar. Masif PE ile karışabilen aort disseksiyonu, perikard tamponadı, AMI ve kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır (20). Stabil olmayan klinik durumu ile sağ ventrikül işlev bozukluğu bulgularının saptandığı hastalarda yatak başı tedaviler ile yetinilecek ise, PE'ye yönelik tedavi kararının çok hızlı alınmasını sağlar (20,42).

Ekokardiyografinin sağ atriyum, sağ ventrikül ve pulmoner arter içindeki emboliyi göstermede sensitivitesi düşüktür. Sağ atriyum ve ventrikül içindeki trombus %10-15 oranında ekokardiyografi ile gösterilebilir (104). Ekokardiyografi, şok tablosu ile acil servise gelen ve masif PE'den kuşkulanan olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır (20). Tablo 10'de PTE'de görülebilecek EKO bulguları yer almaktadır (105).

Tablo 10. PTE'de EKO bulguları

Pulmoner artiyel hipertansiyon Sağ ventrikül dilatasyonu Patent foramen ovale yolu ile sağdan sola şant Sağ boşluklarda ve pulmoner arterde trombus görülmesi (nadir) Vena kava inferiorda genişleme ve inspiratuvar kollaps kaybı Triküspit yetmezliği akım hızının artması (normal 2-2,5 m/sn) Orta veya ciddi derecede triküspit yetersizliği Pulmoner arterde dilatasyon İnterventriküler septumda düzleşme ve paradoksal hareket Sağ ventrikülde segmenter duvar hareket bozukluğu Sol ventrikül diyastolik doluş azalması

2.8.4 Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografisi

Alt ekstremitte venlerinde trombus varlığını tesbit edebilmek için venöz kompresyon ultrasonografisi (USG), iki yönlü doppler USG ve renkli doppler USG kullanılabilir. PTE şüpheli hastada kompresyon USG ile DVT'nin tesbit edilmesi, daha ileri tetkik yapılmaksızın antikoagulan tedavi başlamak için yeterlidir. Kompresyon USG'sinde venin kompresyona yanıt vermemesi trombus varlığını gösterir. Kompresyon USG'sinin özgüllüğü proksimal alt ekstremitte venleri için yaklaşık %95 bulunmuştur. Bu nedenle pozitif kompresyon USG'si DVT tanısı için yeterlidir. Ancak duyarlılığı %40-50 civarındadır. Bu nedenle negatif proksimal kompresyon USG'si DVT tanısını ekarte edemez. PTE şüpheli hastalarda alt ekstremitte venöz USG'nin distal venleri de kapsayacak biçimde genişletilmesi tanı şansını artırır (20).

2.8.5 Spiral Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

PE tanısı için yapılan BT anjiyografide kontrast madde belli bir protokol dahilinde ve dinamik olarak uygulanmaktadır. BT anjiyografi pulmoner arter yatağındaki trombusu segmenter düzeye kadar gösterebilir. Dedektör sayısı arttıkça BT'nin subsegment ve ilerideki periferik trombusları saptamadaki duyarlılığı da artmaktadır. Çok dedektörlü BT ile yapılan PIOPED II çalışmasında düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda yöntemin negatif prediktif değeri sırasıyla %96 ve %89 bulunmuştur. Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı PE kuşkulu hastalarda ise ancak %60 olarak saptanmıştır (106).

Pulmoner embolinin karakteristik BT anjiyografi bulguları:

- a) İnce bir kontrast madde halkası tarafından çevrilen antral dolum defekti,
- b) Damar lümenini tamamen tıkayan dolum defekti (damar kesintisi işareti) olarak sıralanabilir.

Pulmoner dolaşımın büyük kısmının trombus ile tıkanması sonucu pulmoner damar direnci artışı ve akut pulmoner arter hipertansiyonu sonucu sağ ventrikül büyümesi (sağ ventrikül/sol ventrikül oranı >1) , interventriküler septum düzleşmesi veya sola doğru kayması BT anjiyografide saptanabilen sekonder bulgulardır.

Kontrastlı çekim için kreatinin değerlerine dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezlikli ve kreatinin klirensi 50 ml/dakika altındaki hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir. Bu değerleri sınırda olan hastalar çekim öncesi ve sonrası yeterli düzeyde hidrate edilmelidir.

Pulmoner BT anjiyografi ile akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda BT anjiyografinin daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (107,108). Yine bu tekniğin önemli bir avantajı vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de tesbit edebilmesidir (109).

BT anjiyografinin, şüpheli PE'de karar vermedeki yeri, mevcut teknolojide yakın zamanda elde edilen gelişmelerle değişmiştir. Arteriyel opasifikasyon kalitesi yüksek olan ÇDBT'nin kullanıma girmesinden beri, pulmoner BT anjiyografi klinikte şüpheli PE'de pulmoner damarlanmanın görüntülenmesi için seçilecek yöntem haline gelmiştir. Pulmoner arterlerin segmental ve subsegmental düzeye kadar yeterli görüntülenmesine olanak sağlamaktadır (110, 111, 112).

İlk çalışmalarda, PE için duyarlılık ve özgüllüğün %90'ın üzerinde olduğu bildirilmişse de, yeni ve büyük bir çalışma olan PIOPED II serisinde Pulmoner BT anjiyografide duyarlılığın %83, özgüllüğün %96 olduğu saptanmıştır (113).

PIOPED II çalışması, PE için klinik olasılığın pulmoner BT anjiyografinin prediktif değeri üzerindeki etkisinin altını çizmiştir. Wells puanı ile değerlendirilen klinik PE olasılığının orta ya da düşük olduğu hastalarda, negatif BT'nin PE için NPD'sinin yüksek (sırasıyla %96 ve %89),olasılığın yüksek olduğu hastalarda ise yalnızca %60 olduğu bildirilmiştir. Pozitif BT'nin PPD'si ise, klinik olasılığın orta ya da yüksek olduğu hastalarda yüksek (%92-96), PE olasılığının düşük olduğu hastalarda ise çok daha düşük (%58) olduğu tesbit edilmiştir. Klinik olarak PE şüphesiyle acil servise başvuran 756 hastayı içeren prospektif bir çalışmada, yüksek ya da yüksek olmayan klinik olasılığın söz konusu olduğu ve ELISA D-dimer testinin pozitif sonuç verdiği bütün hastalara hem alt bacak ultrasonografisi hem de pulmoner BT anjiyografi incelemesi yapılmıştır. 77 Negatif pulmoner BT anjiyografi sonucuna rağmen, ultrasonografide proksimal DVT saptanan hastaların oranı yalnızca 3/324 olarak bulunmuştur (114). Christopher Çalışması'nda, Wells puanı ile ikiye ayrılan ve PE muhtemel sınıfında yer alan hastaların hepsinin ve D-dimer testi pozitif sonuçlananların toraks ÇDBT'si çekilmiştir. Negatif BT sonucu nedeniyle tedavisiz bırakılan 1505 hastadaki 3 aylık tromboemboli riski düşük bulunmuştur (114). V/Q sintigrafisi ile BT'yi karşılaştıran bir Kanada çalışmasında, BT'si negatif olan 531 hastadan yalnızca yedisinde DVT saptanmıştır ve bir hastada izlem sırasında tromboembolik olay gelişmiştir (115).

Segmental ya da daha proksimal düzeyde PE gösteren bir pulmoner BT anjiyografi, klinik olasılığın düşük olmadığı hasta grubunda PE için yeterli kanıttır. ÇDBT'nin PPD'i,

klirik açıdan PE olasılığı düşük hastalarda daha düşük olduğu için (PIOPED II çalışmasında %58) (113), en azından bazı hastalarda daha ileri tetkik yapılması dşnlmelidir. Pulmoner BT anjiografinin özgüllüğü ve PPD'i yalnızca klinik olasılığa değil, aynı zamanda en proksimal pıhtı düzeyine de bağlı olduğu için, (113) klinik olasılığın düşük olduğu, segmental pıhtısı olan hastalarda ileri tetkik yapılması üzerinde tartışmalıdır; pulmoner BT anjiografi lobar ya da ana pulmoner arterde trombüs görülmesi durumunda ise tedavi uygulanması gerekir.

Bir diğer tartışmalı alan da, izole segmental PE'nin, yani pulmoner BT anjiografide tek bir subsegmental emboli bulunmasının klinik önemidir ve bu durum PE şüphesi ile pulmoner BT anjiografi yapılan hastaların %1-5'inde söz konusudur (117, 118, 119,120). Böyle bir bulgunun PPD'si düşüktür ve sonlanım çalışmalarının sonuçları, antikoagulan tedavisi uygulanmayan bu tür hastalarda durumun olaysız seyredebileceğini düşündürmektedir.

Bu durumda hastada tedavi uygulanmasını gerektirecek DVT bulunmadığından emin olmak açısından, karar vermeye yardımcı KUS'un bir rolü olabilir. DVT olmayan, izole subsegmental PE olan bir hastada, kesin bir tavsiyede bulunulamamaktadır (117).

Özetle, segmental düzeye kadar bir trombüs gösteren pulmoner BT anjiografi çoğu durumda PE için yeterli kanıt kabul edilebilir; ancak DVT olmayan bir hastadaki izole subsegmental trombslerde tedaviye gerek olup olmadığı tartışılmaktadır. Klinik olasılığın yüksek olmadığı hastalarda pulmoner BT anjiografi tek başına kullanılabilir. Klinik olasılık yüksek olduğu halde pulmoner BT anjiografi negatif olan nadir hastalarda, daha fazla test yapılmasının zorunlu olup olmadığı ise henüz kesinleşmemiştir.

2.8.6 Akciğer Sintigrafisi

Önceleri kullanımı çok yaygın olan sintigrafisi, BT anjiyografi sonrası daha az kullanılmaya başlanmıştır. Perfüzyon sintigrafisi pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir (121). Amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vs) plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir. Bu durumlarda ventilasyon sintigrafisinin eklenmesi akut PE dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen, ancak ventile olmayan anormal akciğer sahalarını göstererek perfüzyon sintigrafisinin duyarlılığını arttırmaktadır. Ventilasyon sintigrafisi çekilemediği durumlarda

perfüzyon sintigrafisi akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilebilir. Eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı olmayan, normal akciğer grafisine sahip PE şüphesi olan hastalarda çekilecek perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması PE tanısının dışlanması için yeterlidir. Normal perfüzyon sintigrafisi bulguları saptanan PTE kuşkulu hastalarda PTE riski %1'in altında bulunmuştur (121,122). Tek başına orta, düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi (tanı koydurucu olmayan) PTE'yi dışlayamaz veya PTE tanısı koyduramaz. V/Q sintigrafisi klinik skorlama birlikte değerlendirilmelidir. Düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PTE'yi büyük ölçüde dışlar (121). Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisinin pozitif prediktif değeri pulmoner anjiyografi ile karşılaştırmalı çalışmalarda %85 civarında bulunmuştur. PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) çalışmasında yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılığı bulunan PTE kuşkulu hastaların %96 sında anjiyografi ile pulmoner emboli saptanmıştır (121). Bu durumda antikoagülan tedavi başlanması önerilmektedir. Yüksek olasılıklı sintigrafi bulguları tesbit edilen hastalarda önceden geçirilmiş PTE öyküsü mevcut veya benzer eski sintigrafik bulgular var ise ya da klinik düşük olasılıklı ise tanı koydurucu değildir (121,123) ve alternatif bir görüntüleme yöntemine başvurulmalıdır. PTE sonrası endojen trombolitik aktivite nedeniyle tıkalı damarlarda hızlı bir reperfüzyon gelişir. Bundan dolayı PTE' den kuşkulanan hastalarda sintigrafi mümkün olduğu kadar erken (ideali ilk 24 saat içinde) çekilmelidir.

2.8.7 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MR), kontrast madde alerjisi ya da renal yetmezlik gibi nedenlerle toraks BT çekilemeyen hastalarda tanı amaçlı kullanılacak bir görüntüleme yöntemidir. İyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeni ile gebelerde de tercih edilebilir (70). MR'nin DVT tanısında en az doppler USG kadar yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. MR, pelvik venleri de içerecek şekilde, bütün venöz sistemi koronal kesitte görme olanağı sunar (63).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de dolaşım ve solunuma bağlı hareket artefaktları, kan akımı, akciğerlerin hava içermesi nedeni ile oluşan manyetiğe ait duyarlılıklar PTE'yi değerlendirmede sorunlar oluşturmaktadır. Son yıllarda MRG görüntülemedeki geliştirilen yeni sekanslar (single-breath hold three dimensional gradient recalled echo sequences) ile kontrast madde verilerek yapılan tetkiklerde son derece kaliteli görüntüler sağlanmaktadır. Santral, lobar ve segmental embolileri büyük bir oranda göstermektedir. Fakat subsegment embolileri göstermede yetersiz kalabilmektedir (124).

Manyetik rezonans anjiyografinin PE dışında pulmoner hipertansiyon, pulmoner ven trombozu, vasküler anormallikler, interlober sekestrasyon ve pulmoner arterlerin malign tümörlerinin tanısında önemli yararları vardır (125).

2.8.8 Pulmoner Anjiyografi

Pulmoner anjiyografi PTE tanısında altın standart olarak kabul edilir. Uygulanması ve yorumlanması uzmanlık gerektirir. İnvaziv olması nedeni ile yan etki potansiyeli yüksektir. Ancak modern tekniklerin ve kontrast maddelerin kullanımı ile yan etkilerinin kabul edilebilir bir düzeye indiği savunulmaktadır. Anjiyografide dolma defekti ve damarda ani kesilmenin görülmesi akut PTE için tanısaldır. Artefaktlar dolma defektini taklit ederek yanlış tanıya neden olabilir (63). Konvensiyonel pulmoner anjiyografi yapılan 1111 hasta ile yapılan bir çalışmada 5 hastada ölüm (%0,5), 4 hastada kardiyopulmoner resüsitasyon ve ventilasyon desteği gerektiren respiratuar distres (%0,4), 3 hastada diyaliz gerektiren renal yetmezlik (%0,3), 2 hastada 2 üniteden fazla kan transfüzyonu gerektiren hematoma (%0,1) görülmüştür (126).

Genellikle perkütan femoral ven kateterizasyonu yolu ile pulmoner arter dalına kontrast enjeksiyonu şeklinde uygulanmaktadır. Dolma defekti veya damarda ani kesilme PTE'yi gösterir. Günümüzde noninvaziv görüntüleme yöntemleri ve tanısal algoritmalar sayesinde pulmoner anjiyografiye gereksinim ve pulmoner anjiyografinin endikasyonları son derece azalmıştır (127). Pulmoner anjiyografi endikasyonları şu şekilde sıralanabilir:

1. Vena kava inferiora filtre koymadan önce,
2. Cerrahi ve kateter embolektomi yapılmadan önce,

Pulmoner anjiyografinin avantajları; büyük bir alanın incelenebilmesi, rezolüsyonun yüksek olması, koopere olmayan hastalarda bile tanı kabiliyetinin yüksek olmasıdır (128).

Pulmoner anjiyografinin en önemli dezavantajları pahalı olması, iyi eğitilmiş uzmanlara ve teknik ekipmana gerek duyulması, invaziv olması, komplikasyon riski, subsegmenter ve daha küçük arterlerde tanı değerinin düşük olmasıdır.

Pulmoner emboli tanısında en iyi algoritma hastanın klinik durumu ile hekimin deneyimine ve elindeki olanaklarına bağlıdır (128,129).

2.9 Pulmoner Emboli'de Laboratuvar

2.9.1 Arteriyel Kan Gazları

Alveolo-arteriyel oksijen gradiyentinin ölçülmesi ve hipoksemi için arteriyel kan gazı PTE'nin araştırılmasında temel araçtır. Hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanmaktadır (18). Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir. PIOPED (prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis) çalışmasında pulmoner anjiyografi ile PTE saptanan ve saptanmayan hastaların ortalama PaO₂ değerleri sırasıyla 70 ve 72 mmHg bulunmuştur. Aynı çalışmada önceden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan hastaların % 26'sında PaO₂ değeri > 80 mmHg saptanmıştır (96). Arter kan gazlarının normal bulunması PTE tanısını dışlatmaz (135). Bu nedenle PTE tanısında değeri kısıtlıdır. Arter kan gazlarından ayrıca PTE'nin şiddetini belirlemede ve tedaviye cevabı izlemede yararlanılabilmektedir.

2.9.2 D-dimer

D-dimer, serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif ölçümlerin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre daha yüksektir. Kantitatif ölçüm için ELİSA ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test®) yöntemler, kalitatif ölçümler için Mikrolateks, Red cell aglütinasyon ve klasik Lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır. ELİSA ve turbidimetrik test, en duyarlı olanlardır (130). Normal serum D-dimer düzeyi, yüksek klinik olasılıklı hastalarda PTE'yi dışlayamaz. D-dimer negatifliği özellikle ayakta başvuran, komorbiditesi olmayan, düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PTE'nin dışlanmasında kullanılır (80).

2.9.3 Kardiyak Troponin T

Kalp kaslarına spesifik bir enzimdir (21). Masif PE'ye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sağ ventrikül kaslarında mikroenfarktüsler oluşabilir. Bu alanlardan troponin salınımı artar (57,21). Artmış serum troponin düzeyi sağ ventrikül disfonksiyonunun bir göstergesidir (131,132). Kardiyak troponin T'nin artmış olması erken mortalite ve komplikasyonlar ile bağlantılı bulunmuştur (133,134).

2.9.4 Natriüretik Peptidler

Kardiyak hastalıklarda dolaşıma salınan nörohormonlardan atriyal natriüretik peptid (ANP), brain natriüretik peptid (BNP) ve C-tipi natriüretik peptid (CNP) farklı genler tarafından kodlanmaktadır. Bunlardan ANP ve BNP, dolaşıma salınan kardiyak hormonlar olarak bilinmektedir. CNP, daha çok lokal hormon olarak görev yapar ve en çok santral sinir sistemi ile vasküler endotel yapısında bulunmaktadır (143, 144). Bu natriüretik peptidler, sağ atriyal basıncı, sistemik vasküler direnci, aldosteron salgılanmasını, sempatik sinirlerin uyarılmasını, hücrelerin hipertrofini azalttıkları ve sodyum atılımını artırdıkları için kontregülatuar hormon olarak kabul edilirler. Bu peptidler, volüm yüklenmesinde ve hipertansiyonda esas defans araçlarıdır ve prohormon olarak sentezlenirler (145, 146).

İnsan BNP geni, 1. kromozomun üzerine kodlanmıştır. 108 aminoasit içerir ve pro-BNP olarak adlandırılan pro-hormon şeklinde sentez edilir. Ventriküllerde bulunan miyositler tarafından ilk olarak 134 aminoasitten oluşan pre-pro-BNP sentezlenir. Prepro-BNP daha sonra proteazlar tarafından parçalanarak 108 aminoasit içeren pro-BNP ve 26 aminoasit içeren sinyal peptidi meydana gelir. Daha sonra 108 aminoasit içeren pro-BNP bir proteaz olan furin tarafından parçalanarak bir ucu 76 aminoasitten oluşan N-terminal pro-BNP, diğer ucu ise 32 aminoasitten oluşan C-terminal BNP olmak üzere iki ayrı peptid yapı meydana gelir (147, 148).

BNP'nin en önemli özelliklerinden birisi kardiyak önyükü refleks taşikardi oluşturmadan azaltmasıdır. Bu etki muhtemelen vagal stimulusla, santral sinir sisteminden sempatik uyarımın supresyonu ve otonomik sinir uçlarından katekolamin salınımının azalmasıyla olmaktadır (149).

Kardiyak odacıkların yüksek doluş basınçları ve sol ventrikül disfonksiyonu bu hormonun sentez ve salınımını arttıran başlıca mekanizmalardır (150). Natriüretik peptidlerin biyolojik etkilerini hücre içi guanosine 3',5'-monofosfat (cGMP) düzeyini arttırarak yaptıkları düşünülmektedir. BNP'nin natriürezis, diürezis ve vazodilatasyon olmak üzere biyolojik etkileri vardır. Pulmoner vasküler rezistans ve santral basıncı düşürürler. Miyokardiyal pre-ve afterlodu düşürürler, koroner arterleri genişletirler, ve egzersiz kaynaklı miyokardiyal iskemiye iyileştirirler (151). Çalışmalarda BNP ile ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül end-diastolik basıncı ve pulmoner wedge basınç arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (152,153). BNP düzeylerinin tanıdan çok prognozu belirlemede değerli oldukları düşünülmektedir.

Dekompanse kalp yetersizliği olanlarda BNP düzeyinde belirgin yükselme olurken, sadece sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda orta düzeyde artış olmaktadır (154). Sağ kalp yetmezliğine neden olabilen kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve PTE'de de BNP düzeylerinin arttığı ileri sürülmektedir (155).

2.10 Risk Değerlendirmesi ve Prognostik Sınıflama

PTE'de kısa süreli prognoz hastanın hemodinamik durumu ile yakından ilişkilidir (136). Hemodinamik instabilite; bazı çalışmalarda sistolik kan basıncının (SKB) ≤ 90 mmHg olması veya kan basıncında en az 15 dakika süre ile 40 mmHg ve daha fazla düşüş olarak tanımlanırken, bazı çalışmalarda SKB'nin ≤ 100 mmHg olması şeklinde tanımlanmıştır. Bazı çalışmalarda ise dakikadaki kalp atım sayısının sistolik kan basıncına bölünmesi ile elde edilen şok indeksi (SI) kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada bu üç klinik parametre 30 günlük mortalite açısından kıyaslanmış ve hiçbiri erken mortalite için bağımsız risk faktörü olarak gösterilememiştir (137).

2.10.1. Tanı Sonrasında Prognoz Belirlemede Klinik Skorlamalar

ABD'de PTE tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada klinik olarak ağırlaştırıcı faktörler belirlenmiştir. Pulmoner emboli ağırlık indeksi (PESI) 11 klinik değişken kullanılarak hesaplanmakta ve 30 günlük mortalite için düşükten yükseğe 5 risk sınıfına ayrılmaktadır (138). Yapılan çalışmalarda PESI'nın, düşük mortalite riskini belirlemede güvenilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir (139). PESI'nın avantajı; kullanımının kolay olmasıdır. Dezavantajı ise son yıllarda sıkça kullanılan prognostik faktörlerin (biyobelirteç ve görüntüleme yöntemleri) değerlendirmeye alınmamasıdır (140). PESI'nın 11 klinik parametreyi içermesi klinik pratikte kullanımını kısıtlamaktadır. Sonrasında geliştirilen basitleştirilmiş PESI (sPESI) 6 parametre içermekte ve bunlardan birinin pozitif olması durumunda hasta yüksek riskli kabul edilmektedir. Bu parametreler; 80 yaşından büyük olmak, kanser, kardiyopulmoner hastalık, nabız > 110 atım/dk, SKB < 100 mmHg ve arteriyel oksijen saturasyonu (SO₂) $< \% 90$ olarak belirlenmiştir (141). PESI'nın değişkenleri, puanlama ve PESI'ya göre risk sınıflaması Tablo 11 ve 12'te görülmektedir (142).

Tablo 11. Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi

Değişken	Puan
Yaş	Her yıl için 1 puan
Erkek cinsiyeti	10
Kanser	30
Kalp yetmezliği	10
KOAH	10
Nabız>110/dk	20
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	30
Solunum sayısı ≥ 30 /dk	20
Vücut ısısı < 36°C	20
Dezoryantasyon, letarji, stupor, koma	60
Sat O ₂ < %90	20

Tablo 12. Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi Risk Sınıflaması

Risk sınıfı	Puan aralığı	30 günlük mortalite oranı (%)
Sınıf 1*	<65	0
Sınıf 2*	65-85	1
Sınıf 3	86-105	3,1
Sınıf 4	106-125	10,4
Sınıf 5	>126	24,4

2.11. Pulmoner Tromboembolizm Tedavisi

DVT ve akut PTE, aynı hastalığın yani VTE'nin klinik tabloları olduğundan tedavi ilkeleri aynıdır. Tedaviye başlamadan önce hastalığın şiddeti, riski ve kanama riskinin belirlenmesi gereklidir. Üç temel tedavi yaklaşımı söz konusudur;

1. Antikoagülan tedavi: Fraksiyone olmamış heparin (unfractionated heparin'UFH'), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), direkt trombin inhibitörleri, FXa inhibitörleri ve K vitamini antagonistleri.

2. Reperfüzyon tedavisi: Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve kateter trombektomiden oluşur.

3. Vena kava inferior filtreleri: Trombüsün akciğere ulaşmasını mekanik olarak engeller.

2.11.1 Tedavi Öncesi Hastalık Riskinin Belirlenmesi

PTE tanısı konulan hastanın erken mortalite ve kötü klinik seyir açısından yüksek (masif), orta (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak ayırt edilmesi tedavi seçeneklerini (antikoagülan/trombolitik) ve prognozu belirlemektedir. Hastalık şiddetinin belirlenmesinde; hemodinamik durum klinik olarak değerlendirilir. Masif pulmoner embolinin yol açtığı kardiyovasküler kollapsın en önemli klinik bulgusu hipotansiyondur. EKO ile sağ ventrikül disfonksiyonu bulgularının ya da intrakardiyak trombüsün gösterilmesi ile miyokard hasar belirteçlerinin biyokimyasal sonuçları; hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve tedavi seçiminde önem taşır (156).

2.11.2 Pulmoner Tromboembolizm Tedavi Yaklaşımı

Pulmoner tromboembolizm klinik şüphesi orta ve yüksek olan hastalarda, öncelikle erken kötü prognoz için hastalık riski ve kanama riski birlikte değerlendirilmelidir.

Klinik şüphesi 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 (157). Orta düzeyde klinik şüphe varlığında tanısal testler 4 saatten geç, düşük klinik şüpheli hastalarda 24 saatten geç sonuçlanacak ise, aksi kanıtlanana kadar yine antikoagülan tedavi başlanması önerilmektedir. Masif PTE kuşkusunda yüksek doz (aPTZ>80s düzeyinde tutacak şekilde) anfraksiyone heparin başlanmalıdır (157).

Tanı kesinleştiğinde heparin tedavisi en az beş gün sürdürülmelidir. Başlangıç tedavisi rivaroksaban için 3 hafta, apiksaban için 7 gündür. Antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu durumlarda vena kava inferior filtreleri takılmalıdır.

Kanıtlanmış nonmasif ve submasif olgularda, tedaviye ilk 24 saat içinde geleneksel oral antikoagülan (kumadin) eklenir. Kanama riski düşük olanlarda ilk 2 gün, 10 mg verilmesi INR'nin istenen değere (158-159) daha çabuk ulaşmasını, dolayısıyla hastane yatış süresinin kısılmasını sağlar. Kanama riski taşıyan ve özellikle 75 yaşın üzerindeki hastalarda varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması daha güvenlidir (157). Ardışık olarak iki gün INR değeri 2,0- 3,0 arasında bulunduğunda, heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagülan ile 3-6 ay (en az üç ay) devam edilir.

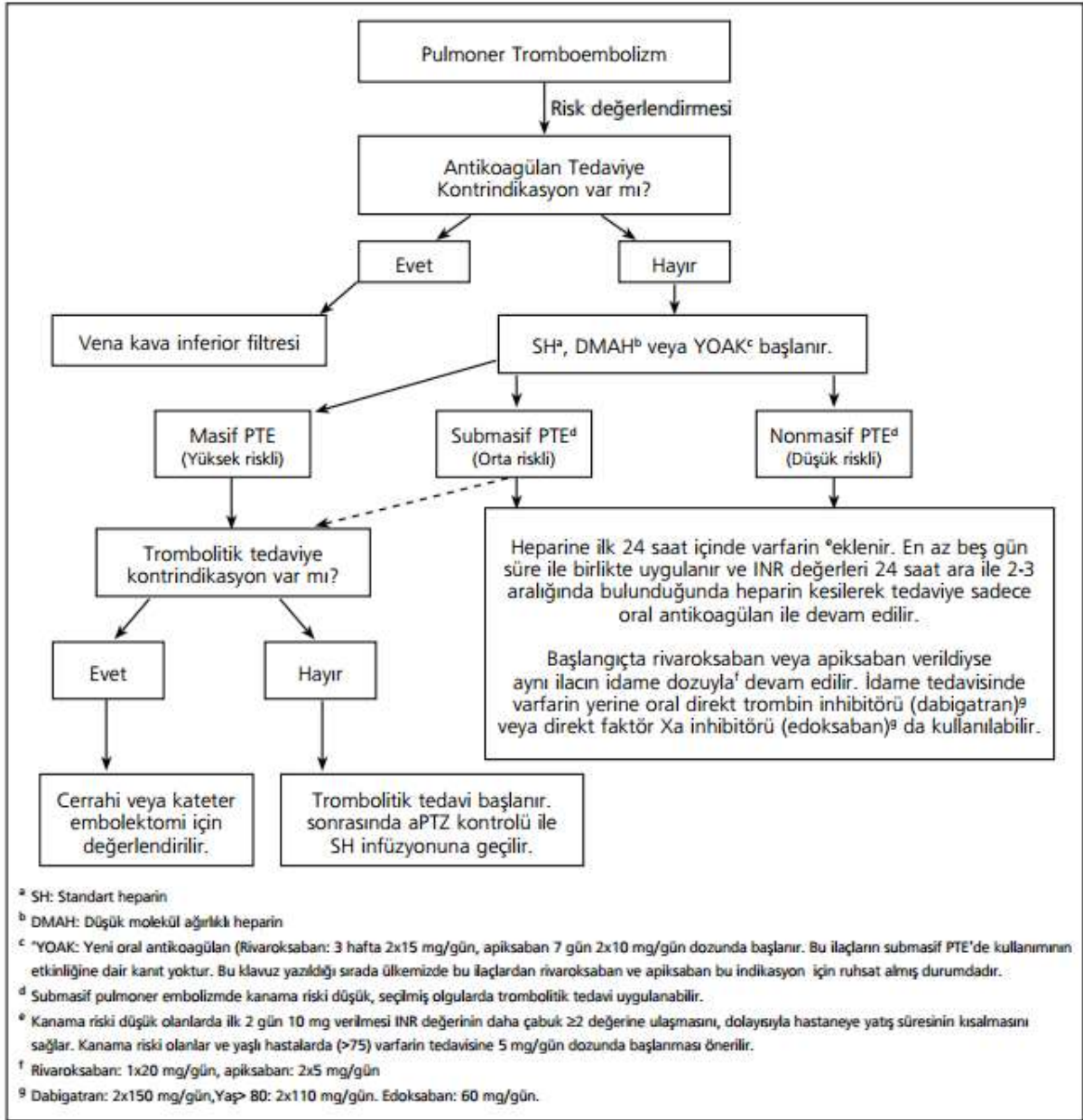
Eğer hastanın başlangıç tedavisi oral direkt Faktör Xa inhibitörü (rivaroksaban veya apiksaban) ile yapılmış ise, idame tedavisine aynı ilacın idame dozu ile devam edilir. Yeni oral antikoagülanlardan direkt trombin inhibitörü olan dabigatran veya faktör Xa inhibitörü olan edoksaban, heparin tedavisinin ardından idame döneminde, varfarin yerine kullanılabilir ilaçlardır.

Hipotansiyon ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği masif PTE tanısı doğrulandığında, majör kontrendikasyon yok ise trombolitik tedavi uygulanır. Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda daha sonra aPTZ kontrolü ile bolus dozu yapılmadan standart heparin infüzyonuna geçilir. Trombolitik tedaviye kontrendikasyon bulunan veya yanıt alınamayan masif PTE'li olgular, kateter veya cerrahi embolektomi açısından değerlendirilir.

Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan submasif PTE olgularında, primer trombolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır. Risk değerlendirmesi yapılarak; uygun submasif PTE olgularında, eğer kanama riski yüksek değilse ve klinik kötüleşiyor ise kurtarıcı trombolitik tedavi başlanması önerilmektedir (157-160).

Pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI) skorlamasında sınıf I ve II veya sPESI'nin=0 hesaplanması erken kötü prognoz için düşük risk göstermektedir. Bu gruptaki (nonmasif PTE) hastalar; hastaneden erken taburcu edilebilir ya da antikoagülan tedavi başlangıçtan itibaren evde de uygulanabilir.

Pulmoner embolizm şiddet indeksi skorlamasının sınıf III ve IV veya sPESI ≥ 1 hesaplanması mortalite riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Bu grupta ekokardiyografi veya MDBT anjiyografi ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan submasif PTE olguları, kardiyak biyobelirteç pozitifliği durumunda yüksek riskli olarak değerlendirilirler. Bu grupta yer alan hastaların antikoagülan tedavi altında yakın izlenmesi ve hemodinamik bozukluk bulguları saptandığında, kurtarıcı trombolitik tedavi uygulanması önerilmektedir. Bu hastalara trombolitik tedavi başlanırken, özellikle yaşı 75 ve üstü olan hastalarda majör kanama (özellikle serebral) riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır (160). Yaşlı hastalarda, yarı doz trombolitik tedavi veya kanama riski yüksek ise sistemik trombolizis yerine alternatif olarak cerrahi embolektomi veya perkütan girişimsel kateter teknikleri ile tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir (161,162). Orta-düşük riskli hastalara trombolitik tedavi önerilmemektedir. PTE genel tedavi yaklaşımı Şekil-2 de verilmiştir.



Şekil 2. PTE'de tedavi yaklaşımı

2.11.3 Antikoagülan Tedavi

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

Pulmoner tromboembolizmde antikoagülan tedavinin bir an önce başlanması nüksü ve mortaliteyi azaltır, ancak kanama riski açısından hastaların dikkatle değerlendirilmesi ve yakın izlenmesini gerektirir.

Hızlı antikoagülasyon i.v. SH veya s.c. DMAH veya s.c. fondaparinux gibi parenteral antikoagülan ajanlarla ve YOAK'lar ile sağlanır. Daha sonra tedaviye genellikle oral K vitamini antagonistleri veya YOAK'lar ile devam edilir (163-166). En az üç ay süresince (3-6 ay) uygulanan antikoagülan tedavi (sekonder profilaksi) nüks ve erken mortaliteyi belirgin olarak azaltır.

2.11.3.1 Standart heparin

Fraksiyone olmamış heparin, antikoagülan aktivitesini antitrombin (AT) üzerinden gösterir. Heparin AT ile bağlanır. Böylece antitrombin yoluyla faktör Xa'yı inaktive eder. Faktör Xa inhibisyonuna karşın, AT aracılı trombin inaktivasyonu için heparin-antitrombin ve trombin kompleksine gereksinim vardır. Heparin AT aracılığı ile etki yaptığından bir indirekt trombin inhibitörü olarak kabul edilmektedir. Heparin-AT kompleksi trombin yanında, FXIa, FXa ve FIXa'yı da inhibe etmektedir (167).

Heparin, yarı ömrünün kısa olması, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda DMAH'lara göre daha avantajlıdır. Akut masif PTE olgularında trombolitik tedavi sonrasında veya embolektomi uygulanacak hastalarda SH ile i.v. infüzyon tedavisi tercih edilmelidir.

Sürekli i.v. infüzyonun etkinliği başlangıç dozuna bağlıdır. Başlangıçta yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin i.v. bolus uygulanır. Ardından, 18 IU/kg/saat veya 1300 IU/saat hızda, %5'lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyona geçilir. İnfüzyon pompası veya doz ayarlayıcı set en uygun kullanım yöntemidir. Heparinin terapötik indeksi çok dar olduğundan antikoagülan etkisi ve kanama riski, aPTZ ile yakından izlenmelidir. Vücut ağırlığına göre SH uygulaması Tablo-13 te gösterilmiştir (168).

Tablo 13. Vücut ağırlığına göre SH uygulaması

Değişken	Heparin Dozu
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus, sonra 18 IU/kg /saat infüzyon
aPTT* < 35 sn (1.2 x kontrol)	80 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 4 IU/kg/saat arttır.
aPTT 35-45 sn (1.2-1.5 x kontrol)	40 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 2 IU/kg/saat arttır.
aPTT 46-70 sn (1.5-2.3 x kontrol)	Heparin dozlarında değişiklik yapma.
aPTT 71-90 sn (2.3-3.0 x kontrol)	İnfüzyon hızını 2 IU/kg/saat azalt.
aPTT >90 sn (>3.0 x kontrol)	İnfüzyonu 1 saat durdur, sonra infüzyon hızını 3 IU/kg/saat azalt.

*aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

2.11.3.2 Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin, ortalama molekül ağırlıkları 5000 Da olup, anfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile elde edilirler. Her bir DMAH farklı depolimerizasyon yöntemi ile hazırlandığından farmakokinetik özellikleri ve antikoagülan aktiviteleri de değişkenlik gösterir. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin SH'den farkı, faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilmeleridir.

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.

Eliminasyon yarı ömrü subkutan uygulama sonrası 3-6 saat arasında olup, standart heparinin aksine dozdan bağımsızdır. Bu yüzden DMAH'ler kiloya uygun dozda laboratuvar izlem gerektirmeden uygulanabilir. Özel koşullar dışında protrombin zamanı (PZ) ve aPTZ'de herhangi bir uzamaya yol açmamaları nedeniyle, kullanımları sırasında monitorizasyona gerek yoktur. Platelet Faktör 4'e daha az bağlandıkları için HIT daha seyrek görülür. Uzun süreli kullanımlarda standart heparine göre osteoporoz riski daha düşüktür (169). Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları Tablo 14 de verilmiştir.

Tablo 14. Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları

DMAH	Doz	Hedef anti-Xa U/ML
Enoksoparin	1 mg/kg/12 saat veya 1,5 mg/kg/24 saat (180 mg'ı geçmeyecek)	0,6-1
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 IU'yi geçmeyecek)	1,05 (Tek doz uygulama)
Nadroparin	85.5 IU/kg/12saat veya 171 IU/kg/24 saat (17100 IU'yi geçmeyecek)	0,6-1
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat	0,85
Parnaparin*	6400 IU/24 saat	

*DVT tedavisinde

2.11.3.3 K vitamini antagonistleri

K vitamini antagonistleri (KVA) arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç “sodyum varfarin” dir. K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin [protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X] sentezlerini inhibe ederek etki gösterirler.

Standart heparin veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye KVA'ların eklenmesi uygun olur. Kanama riski düşük olanlarda ilk 2 gün 10 mg verilmesi, INR değerinin daha çabuk ≥ 2 değerine ulaşmasını, dolayısıyla hastane yatış süresinin kısalmasını sağlar. Kanama riski olanlar ve yaşlı hastalarda (>75 yaş) varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması önerilir (170).

Bazal INR ölçümünden sonra ilk 2-3 gün takip gerekmez. Ardından günlük takiplere başlanır. INR değeri istenen aralığa ulaştıktan sonra; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır (171). Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, konjestif kalp yetmezliği olanlarda, sık diyare varlığında, diyetle K vitamini alımı arttığında (yeşil yapraklı sebze ağırlıklı diyet) veya azaldığında bu değerlendirmeler daha kısa aralıklarla yapılmalıdır.

Varfarin kanama dışında, daha nadir olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, alopesi, dermatit ve ürtiker yapabilir. KVA'lar plasentadan kolayca geçtikleri için teratojenik etkiye sahip olduklarından gebelikte, özellikle ilk trimesterde kullanımı mutlak kontraindikedir. Emziren annelerde oral antikoagülanlar, süte geçerler fakat bebekte kanama riski oluşturmazlar (170).

2.11.3.4 Yeni Oral Antikoagülanlar

Yeni geliştirilen oral antikoagülanlardan rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban direkt faktör Xa üzerine, dabigatran ise trombin üzerine direkt/selektif olarak inhibitör 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. 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 (172). Gebelerde, kanser hastalarında ve masif PTE olgularında, henüz yeterli kanıt olmadığından, kullanılmaları henüz önerilmemektedir.

Rivaroksaban; Direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, oral yolla alındıktan 2-4 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşır. Hem karaciğer, hem de böbrek yoluyla atılır.

DVT ve nonmasif PTE için akut dönemde 3 hafta süre ile 2 x 15 mg/gün dozunda kullanılır. Ardından 20 mg/gün tek doz olarak uzun süreli idame tedavisine (sekonder profilaksi) geçilir. Ülkemizde de bu şekilde ruhsatludur. Etkinliği açısından yemeklerle birlikte alınmalıdır. Terapotik doz aralığı kreatin klirensine göre ayarlanır (173,174,175).

Dabigatran eteksilat; Oral, direkt trombin inhibitörüdür. Alındıktan 1-2 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşır. Yarılanma ömrü 12-17 saattir. Renal yolla atılır. Akut VTE tedavisinde etkinliği ve güvenliliği konusunda yeterli veri yoktur. Sekonder profilaksidede varfarin kadar etkili ve benzer kanama yan etkisine sahip bulunmuştur (176,178). Nonmasif PTE'nin uzun süreli idame tedavisinde 2x150 mg/gün dozunda kullanılabilir. Seksen yaşın üzerinde, gastrit, özofajit ve gastroözofageal reflü varlığında 2x110 mg/gün önerilmektedir.

Apiksaban; Oral, direkt faktör Xa inhibitörüdür. Nonmasif VTE tedavisinde akut dönemde 7 gün 2x10 mg, uzun süreli idame tedavisinde 2x5 mg/gün olarak önerilmektedir. Akut dönemde standart tedavi kadar etkin olduğu ve uzun süreli idame tedavisinde varfarine göre daha az major kanama yaptığı bildirilmiştir (176,177).

Edoksaban; Oral, direkt faktör Xa inhibitörüdür. Eliminasyon yarı ömrü 8-10 saattir (179). Yapılan faz III çalışmada akut VTE'li hastalarda en az beş günlük heparin tedavisini takiben 60 mg/gün tek doz verilen edoksabanın varfarin kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada edoksaban grubunda daha az sıklıkta kanama meydana geldiği bildirilmiştir (177).

2.11.4 Trombolitik Tedaviler

Pulmoner tromboembolizm (PTE) olgularında trombüsü aktif olarak eriten trombolitik ilaçlar, pulmoner perfüzyonu, hemodinamik bozukluğu, gaz değişimini ve sağ ventrikül fonksiyonlarını hızla düzeltir. Trombolitik ilaçlarla trombüs rezolüsyonunun ilk 24 saat içinde heparine göre çok hızlı olduğu, buna karşılık izleyen 5-7 gün sonunda pulmoner perfüzyondaki düzelmeye benzer düzeyde kaldığı gösterilmiştir (180).

Şok tablosu olsun veya olmasın hipotansiyon ile kendini gösteren hemodinamik bozukluk, PTE'li olguların %5-10'unda mevcuttur. Akut PTE'de ekokardiyografi yapılan olguların %30-50'sinde sağ ventrikül disfonksiyonu saptanır. Hemodinamik bozukluğu olmayan hastalarda saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu kötü prognozün göstergesidir (180, 181, 182, 183).

Trombolitik tedavi için ana indikasyon; kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun geliştiği (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya gözlem altında 15 dakika içinde arteriyel kan basıncının bazal değere göre ≥ 40 mmHg düşmesi) masif pulmoner embolizmdir (130,116). Hipotansiyon olmaksızın; seçilmiş yüksek riskli hastalarda (ağır hipoksemi, geniş perfüzyon defektlerinin saptanması, sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ ventrikülde serbest trombüs ve foramen ovale açıklığı varlığı) eğer kanama riski düşükse trombolitik tedavi önerilir (53,40,130). 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 (103,94,77). Trombolitik ilaçların elde edilme yolları, plazma yarılanma süreleri, dozları ve önerilen tedavi süreleri Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15. Masif PTE’de trombolitik tedavi ^(a)

İlaç	Elde edilme şekli	Plazma Yanlama Süresi (dk)	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu	Önerilen tedavi süresi
SK	C grubu β hemolitik streptokok	18-25	250000 IU, 30 dk	100000 IU/saat	24 saat
UK	İnsan idrarı, insan embriyonu, böbrek hücre kültürü	13-20	4400 IU, 10 dk	4400 IU/kg/saat	12 saat
rt-PA	Rekombinan DNA teknolojisi	26	Gerekmiyor ^b	50 mg/saat ^c	2 saat

^a Tüm ilaçlar periferik damardan intravenöz yolla verilirler.
SK: Streptokinaz UK: Ürokinaz rt-PA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü
^b Rt-PA bazı gruplar tarafından alternatif olarak 1-2 dakika 10 mg yükleme dozu ve takiben 90 mg /iki saatlik infüzyon olarak uygulanmaktadır.
^c 65 kilogramın altındaki hastalarda iki saatlik toplam doz:1,5 mg/kg olarak hesaplanır.

Trombolitik tedavinin mutlak ve göreceli kontrendikasyonları Tablo 16’da verilmiştir (68,56). Trombolitik tedavinin göreceli kontrendikasyonlarının varlığında, risk-yarar dengesi göz önüne alınarak karar verilmelidir. Mutlak kontrendikasyonlar, hayatı tehdit eden yüksek riskli PTE’de göreceli duruma gelebilir.

Tablo 16. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları

Mutlak	Görel
<ul style="list-style-type: none">• Aktif iç kanama/bilinen kanama riski• Aktif intrakniyal 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	<ul style="list-style-type: none">• Son altı ay içindeki geçici iskemik atak• Gebelik veya postpartum döneminin ilk hafta• 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

2.11.5 Girişimsel radyolojik teknikler

Bu tekniklerin trombolitik tedaviye alternatif ya da trombolitik tedavi ile birlikte kullanılabileceği belirtilmektedir. Trombusun basınçlı salin ile ya da özel bir aparat ile parçalanması esasına dayanmaktadır. Parçalar aspiratör ile çekilebileceği gibi distale gitmesine de müsaade edilerek ortamdan uzaklaştırılabilmektedir (55).

2.11.5.1. Pulmoner Embolektomi

Trombolitiğe yanıtız ya da trombolitik tedavinin kontraendike olduğu hastalarda, persiste eden hipotansiyon ya da kardiyak arrest durumlarında embolektomi kullanılabilmektedir (54).

2.11.5.2 Vena Kava Filtresi

Vena kava filtresinin antikoagulasyonun kontraendike olduğu ya da etkin antikoagulasyon altında tekrarlayan emboli ataklarının görüldüğü hastalarda kullanılması önerilmektedir (85). Bugün için filtrelerin endike olduğu durumlar; antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu DVT'li olgular, antikoagülan tedaviye dirençli tekrarlayan olgular, emboli tekrarını tolere edemeyecek kadar masif PTE'li vakalar, kardiyopulmoner rezervi sınırlı olan DVT'li olgular, cerrahi olarak pulmoner embolektomi yapılan olgulardır (86).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19.12.2014 tarihli ve 2014/72 sayılı kurul kararı ile gerçekleştirildi.

Bu çalışma prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmamıza 01/2015-06/2015 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Servisine 18 yaş üstü yetişkin, gebe olmayan, konjestif kalp yetmezliği olmayan, pulmoner CT angiografi ile pulmoner emboli kesin tanısı alan ve pulmoner emboli tanısı almayan hastalar dahil edildi.

Çalışmaya toplamda 80 hasta dahil edildi. Hastaların 45'i konjestif kalp yetmezliği olmayan ve pulmoner BT angiografi ile kesin pulmoner emboli tanısı alan hastalardan oluşmaktadır. 35'i ise konjestif kalp yetmezliği olmayan pulmoner BT angiografi ile pulmoner emboli tanısı almayan kontrol grubundan oluşmaktadır.

Dışlama kriterleri:

- 18 yaş altı hastalar
- Gebe hastalar
- Konjestif kalp yetmezliği olan hastalar çalışma kapsamında tutulmamıştır.

Çalışma süresince hastalar için, klinisyenin karar vereceği tedavi ve tetkik sürecine kesinlikle müdahale edilmemiştir.

Çalışmaya katılım onamı; bilinç düzeyi tam olan hastaların kendilerinden, bilinç düzeyi yeterli olmayan hastaların birinci derecede yakınından veya hukuki vasisinden alınmıştır. Onam alınmadığı takdirde hasta çalışma dışında tutulmuştur.

Çalışmaya alınan hastanın demografik bilgileri hasta yakınından, hastane öncesi yapılan müdahale ve girişimler ise hasta yakını veya 112 ASH Ambulans görevlisinden öğrenilmiştir.

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA)'de sağ-sol ventrikül çap oranları ölçümü; ENLİL-HIS versiyon 3.0 hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) sistemi PACS sistemindeki görüntülerden aynı uzman radyolog tarafından ölçüm teknikleri kullanılarak yapılmıştır. Ölçümler tez kapsamındaki olguların pulmoner BT angiografisinde ventrikül kısa

çapının en büyük olduğu kesitte sağ ve sol ventrikülün kısa çapı ölçülerek yapılmıştır. Elde edilen verilerin oranları kayıt altına alınmıştır.

Serum BNP (brain natriüretik peptit) düzeyi 01.01.2015-31.06.2015 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne başvuran hastalarda değerlendirmeler sonucunda akut pulmoner emboli tanısı alan ve almayan hastalardan inceleme esnasında rutin tetkiklerden (hemogram, glukoz, üre kreatinin, alt, ast, sodyum, potasyum, kan gazı, troponin, ckmb, pt, ptt) arta kalan serumlardan çalışılmıştır. Kan serum örnekleri Hettich Rotina 46R (**Hettich** Zentrifugen, **Tuttlingen, Almanya**) marka soğutmalı santrifüj cihazında 4000 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı ve ayrılan serum numuneleri New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, ,New Jersey, ABD) buzdolabında -80 °C' de örnekler çalışılincaya kadar saklandı. Serum örneklerinde; İnsan BNP (Sunred Biochemistry Company, Şangay, Çin Halk Cumhuriyeti) parametresi ELISA yöntemi ile DZE201121288 referans no ve 201506 lot nolu kitden çalışılmıştır.

Biotek ELX 50 mikrolate yıkayıcı (**BioTek** Instruments, Vermont, ABD) ve Bio-rad Mikrolate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, *California, ABD*) sistemi kullanılarak absorbans konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre hesaplandı. Kan numuneleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarında biyokimya uzmanı tarafından çalışılmıştır.

3.1. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada normal dağılıma uygunluk varsayımı Shapiro Wilks testi ile kontrol edilmiştir. Normal dağılıma uygunluk varsayımın sağlandığı durumlarda bağımsız iki örneklem t testi, normal dağılıma uygunluk varsayımının sağlanmadığı durumlarda Mann Whitney U testi veya Kruskall Wallis testi uygulanmıştır. İki oran farkının anlamlılığının test edildiği durumlarda anlamlılık değeri Fisher'in Kesin Ki-kare yaklaşımı ile elde edilmiştir. Kategorik verilerin analizinde frekans analizi ve Ki-Kare testi kullanılmıştır. Sürekli iki değişken arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile ifade edilmiştir. Sürekli verilerin özetlenmesinde ortalama±standart sapma, minimum, maksimum değerler ve standart hata kullanılmıştır. Tüm analizler için $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analiz sonuçları özetlenirken çok çok küçük anlamlılık p değerleri $p < 0,01$ olarak tablolarda gösterilmiştir. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde, IBM SPSS Statistics 21 paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Araştırmamız 01/2015-06/2015 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne başvuran pulmoner BT angiografi ile pulmoner emboli tanısı konulan 45 hasta ve pulmoner emboli şüphesiyle pulmoner BT angiografi çekilip pulmoner emboli saptanmayan 35 hasta olmak üzere toplam 80 hastadan oluşmaktadır.

Çalışmaya dâhil olan hastaların pulmoner emboli ve kontrol grubuna göre cinsiyet dağılımı ve yaş değişkenine ait tanımlayıcı istatistikleri Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17. Hastaların cinsiyet dağılımı ve yaş değişkeninin karşılaştırılması

		P. Emboli	Kontrol
Cinsiyet	Erkek	19 (%42,2)	20 (%57,1)
	Kadın	26 (%57,8)	15 (%42,9)
N		45	35
Yaş		66,42±12,60	61,94±17,33

Çalışma kapsamında incelenen pulmoner emboli hastalarının %42,2 si erkek , %57,8 i kadın hastadan oluşmaktadır. Kontrol grubunda ise % 57,1 i erkek, %42,9 u kadın hastadır.

Ki-kare testine göre cinsiyet ile grup (P.Emboli/Kontrol) değişkenimiz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p=0,185 > \alpha = 0,05$). Hasta ve kontrol grubu homojen olarak dağılmıştır.

Çalışmaya katılan pulmoner emboli ve kontrol grubunu oluşturan hastaların yaş ortalamaları sırasıyla 66,42 ve 61,94'dür. Mann-Whitney U testi sonucuna göre yaş değişkeni bakımından pulmoner emboli ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir($p=0,176 > \alpha = 0,05$).

Çalışmaya dahil olan hastaların pulmoner emboli ve kontrol grubuna göre BNP değişkenine ait tanımlayıcı istatistikleri ve iki grubun karşılaştırılmasında kullanılan Mann-Whitney U testi sonucunda elde edilen anlamlılık (p) değeri Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. Hastaların BNP değerlerinin karşılaştırılması

		P.Emboli	Kontrol	Genel	Anlamlılık (p)
BNP	N	45	35	80	
	Ortalama	14,27	10,71	12,71	
	Std. Sapma	14,90	3,78	11,53	
	Std. Hata	2,22	0,64	1,29	0,446
	Minimum	0,11	0,35	0,11	
	Maksimum	98,88	16,09	98,88	

Çalışma kapsamında incelenen 45 pulmoner emboli hastasının ortalama BNP değeri $14,27 \pm 14,90$ ng/L iken kontrol grubunda yer alan hastaların ortalama BNP değeri $10,71 \pm 3,78$ ng/L olarak belirlenmiştir. Tablo 18’de yer alan Mann-Whitney U testi sonucuna göre pulmoner emboli grubunda yer alan hastalar ile kontrol grubunda yer alan hastaların BNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,446 > \alpha = 0,05$).

Çalışmaya dahil olan hastaların pulmoner emboli ve kontrol grubuna göre sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı değişkenine ait tanımlayıcı istatistikleri ve iki grubun karşılaştırılmasında kullanılan Mann-Whitney U testi sonucunda elde edilen anlamlılık (p) değeri Tablo 19’da verilmiştir.

Tablo 19. Hastaların sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına (RV CT/LV CT) oranının karşılaştırılması

		P.Emboli	Kontrol	Genel	Anlamlılık (p)
	N	45	35	80	
Sağ-Sol Ventrikül Çap oranı	Ortalama	1,32	0,84	1,11	<0,01*
	Std. Sapma	0,36	0,18	0,38	
	Std. Hata	0,05	0,03	0,04	
	Minimum	0,69	0,51	0,51	
	Maksimum	2,25	1,42	2,25	

Çalışma kapsamında incelenen 45 pulmoner emboli hastasının sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranının ortalama değeri $1,32 \pm 0,36$ iken kontrol grubunda yer alan hastaların ortalama sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı $0,84 \pm 0,18$ olarak belirlenmiştir. Tablo 19’da yer alan Mann-Whitney U testi sonucuna göre pulmoner emboli grubunda yer alan hastalar ile kontrol grubunda yer alan hastaların sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p < 0,01$).

Çalışmaya dahil olan hastaların pulmoner emboli ve kontrol grubuna göre troponin, MPV, şok indeksi, laktat, Nötrofil/Lenfosit oranı değişkenlerine ait tanımlayıcı istatistikleri ve iki grubun karşılaştırılmasında kullanılan Mann-Whitney U testi sonucunda elde edilen anlamlılık (p) değerleri Tablo 20’de verilmiştir.

Tablo 20. Hastaların troponin, MPV, şok indeksi, laktat, N/L oranı değişkenlerinin karşılaştırılması

		Emboli	Kontrol	Genel	Anlamlılık (p)
Troponin	N	41	29	70	<0,01*
	Ortalama	0,37	0,02	0,22	
	Std. Sapma	0,95	0,04	0,75	
	Std. Hata	0,15	0,01	0,089	
	Minimum	<0,01	<0,01	<0,01	
	Maksimum	5,41	0,20	5,41	
MPV	N	45	35	80	0,522
	Ortalama	9,80	9,95	9,87	
	Std. Sapma	1,15	0,98	1,07	
	Std. Hata	0,17	0,16	0,12	
	Minimum	7,70	8,40	7,70	
	Maksimum	12,50	12,40	12,50	
Şok İndeksi	N	44	35	79	0,355
	Ortalama	0,85	0,74	0,80	
	Std. Sapma	0,39	0,21	0,32	
	Std. Hata	0,06	0,04	0,04	
	Minimum	0,40	0,32	0,32	
	Maksimum	2,49	1,21	2,49	
Laktat	N	36	26	62	<0,01*
	Ortalama	2,73	1,40	2,17	
	Std. Sapma	2,96	0,59	2,37	
	Std. Hata	0,49	0,12	0,30	
	Minimum	0,60	0,70	0,60	
	Maksimum	14,10	2,80	14,10	
N/ L Oranı	N	45	35	80	0,153
	Ortalama	8,82	6,05	7,61	
	Std. Sapma	9,10	5,20	7,72	
	Std. Hata	1,36	0,88	0,86	
	Minimum	1,45	1,16	1,16	
	Maksimum	42,00	26,25	42,00	

Tablo 20'deki Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre pulmoner emboli ve kontrol grubu arasında troponin ($p < 0,01$) ve laktat ($p < 0,01$) değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.

Çalışmaya dahil olan hastaların pulmoner emboli ve kontrol grubuna göre RDW, Na ve RBC değişkenlerine ait tanımlayıcı istatistikleri ve iki grubun karşılaştırılmasında kullanılan Mann-Whitney U testi sonucunda elde edilen anlamlılık (p) değerleri Tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 21. Hastaların RDW, Na ve RBC değişkenlerinin karşılaştırılması

		Emboli	Kontrol	Genel	Anlamlılık (p)
RDW	N	45	35	80	0,506
	Ortalama	15,05	14,97	15,01	
	Std. Sapma	2,34	2,82	2,54	
	Std. Hata	0,35	0,48	0,28	
	Minimum	11,9	11,9	11,9	
	Maksimum	22,1	25,2	25,2	
Na	N	45	35	80	0,977
	Ortalama	139,31	139,06	139,20	
	Std. Sapma	4,18	4,34	4,23	
	Std. Hata	0,62	0,73	0,47	
	Minimum	127,00	125,00	125,00	
	Maksimum	154,00	153,00	154,00	
RBC	N	45	35	80	0,372
	Ortalama	4,71	4,84	4,77	
	Std. Sapma	0,72	0,71	0,71	
	Std. Hata	0,11	0,12	0,08	
	Minimum	3,50	3,10	3,10	
	Maksimum	6,30	6,50	6,50	

Tablo 21’deki Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre pulmoner emboli ve kontrol grubu arasında RDW($p = 0,506 > 0,05$) ve Na ($p = 0,977 > 0,05$) ve RBC ($p = 0,372 > 0,05$) değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Çalışma kapsamında incelenen pulmoner emboli ve kontrol grubu hastalarında komorbidite görülme oranları ve iki oran farkına ait anlamlılık testi sonuçları Tablo 22’de verilmiştir. Anlamlılık değerleri (p) , Fisher’in Kesin testi yaklaşımına göre elde edilmiştir.

Tablo 22. Komorbidite görülme oranları ve iki oran farkına ait anlamlılık testi sonuçları

	P.Emboli	Kontrol	Anlamlılık (p)
Malignite	11 (%25,4)	0 (%0)	0,002*
KBY	1(%2,2)	0(%0)	1,000
HT	11(%24,4)	8 (%22,9)	1,000
KAH	7(%15,6)	6(%17,1)	1,000
DM	7(%15,6)	4 (%11,4)	0,748
SVO	4(%8,9)	2(%5,7)	0,691

Malignite görülme oranı bakımından pulmoner emboli ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,002 < \alpha = 0,05$).

Çalışmaya dahil olan hastaların pulmoner emboli ve kontrol grubuna göre risk faktörler Revised Genova Score ve Well's skoru değişkenlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve iki grubun karşılaştırılmasında kullanılan Mann-Whitney U testi sonucunda elde edilen anlamlılık (p) değerleri Tablo 23'de verilmiştir.

Tablo 23. Hastaların risk faktörlerine göre skorlamaların karşılaştırılması

		P.Emboli	Kontrol	Genel	Anlamlılık (p)
Revised Genova Score	N	45	35	80	0,022*
	Ortalama	5,62	4,03	4,93	
	Std. Sapma	3,16	2,33	2,92	
	Std. Hata	0,47	0,39	0,33	
	Minimum	0,00	0,00	0,00	
	Maksimum	14,00	7,00	14,00	
Well's Skoru	N	45	35	80	0,005*
	Ortalama	4,94	3,93	4,50	
	Std. Sapma	1,81	0,89	1,56	
	Std. Hata	0,27	0,15	0,17	
	Minimum	1,00	3,00	1,00	
	Maksimum	10,00	6,00	10,00	

Tablo 23'de yer alan Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre Revised Genova Score ($p = 0,022 < 0,05$) ve Well's skoru ($p = 0,005 < 0,05$) değişkenleri bakımından pulmoner emboli ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir.

Pulmoner emboli hastalarının EKO bulguları, invaziv ve noninvaziv ventilasyon ihtiyacı bakımından dağılımı Tablo 24'de verilmiştir.

Tablo 24. Pulmoner emboli hastalarının EKO bulguları, invaziv ve noninvaziv ventilasyon ihtiyacı bakımından dağılımı

	Var	Yok	Var için %95 Güven Aralığı
EKO Bulguları	16 (%35,6)	29 (%64,4)	%21,9 - %51,2
INVAZİV	4 (%8,9)	41 (%91,1)	%2,5 - %21,2
NONINZAVİV	2 (%4,4)	43 (%95,6)	%0,5 - %15,2

Çalışma kapsamında incelen emboli hastalarının %35,6'sında EKO da sağ yüklenme bulguları görülmüştür. Pulmoner emboli hastalarının %8,9'unda invaziv ventilasyon, %4,4'ünde noninvaziv ventilasyon ihtiyacı tespit edilmiştir.

Pulmoner emboli hastalarının tanı sonrası prognoz açısından risk sınıflamasına ait dağılım Tablo 25'da verilmiştir.

Tablo 25. Pulmoner emboli hastalarının tanı sonrası prognoz açısından risk sınıflaması

Tanı Sonrası prognoz Açısından Risk Sınıflaması	Frekans (%)
Düşük Riskli	21 (%46,7)
Orta Riskli	22 (%48,9)
Yüksek Riskli	2 (%4,4)

Tanı sonrası prognoz açısından, pulmoner emboli hastalarının %46,7'si düşük riskli, %48,9'u orta riskli ve %4,4'ü yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır. Tanı sonrası prognoz açısından gerçekleştirilen risk sınıflamaları arasında incelenen değişkenler bakımından anlamlı farklılık olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile sınanmış ve sonuçlar Tablo 26'de verilmiştir.

Tablo 26. Tanı sonrası prognoz açısından gerçekleştirilen risk sınıflamaları arasındaki ilişki

	Yüksek	Orta Riskli	Düşük Riskli	Anlamlılık (p)
BNP	61,13±53,39	9,74±6,47	14,55±7,74	0,013*
Troponin	2,74±3,78	0,42±0,65	0,02±0,03	<0,01*
MPV	10,95±1,48	9,72±1,18	9,79±1,08	0,368
Şok İndeksi	1,20±	0,85±0,27	0,84±0,49	0,195
Laktat	6,65±6,43	3,08±3,56	1,92±1,11	0,248
N/ L Oranı	3,63±1,20	6,14±3,38	12,12±12,17	0,353
Sağ-Sol Vent	1,71±0,18	1,48±0,40	1,12±0,20	<0,01*
RG Score	6,50±0,71	5,77±3,45	5,38±3,04	0,636
Well's Score	8,00±2,83	5,11±1,83	4,48±1,45	0,109

Tanı sonrası prognoz açısından gerçekleştirilen risk sınıflamaları arasında BNP, troponin ve RV CT/LV CT oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.

Pulmoner emboli hastalarında EKO bulgusu tespit edilen hastalar ile EKO bulgusu tespit edilmeyen hastaların sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı bakımından karşılaştırılmasında bağımsız iki örneklem t testi kullanılmıştır. Bağımsız iki örneklem t testi sonuçları Tablo 27'de verilmiştir.

Tablo 27. EKO bulgusu varlığı ve yokluğunun RV CT/LV CT oranı ile karşılaştırılması

		EKO Bulguları		Anlamlılık (p)
		Var	Yok	
RV CT/LV CT oranı	N	16,00	29,00	<0,01*
	Ortalama	1,63	1,15	
	Std. Sapma	0,39	0,20	
	Std. Hata	0,10	0,04	
	Minimum	0,69	0,76	
	Maksimum	2,25	1,56	

Pulmoner emboli hastalarında EKO bulgusu tespit edilen hastaların RV CT / LV CT oranı $1,63 \pm 0,39$ iken EKO bulgusu tespit edilmeyen hastaların RV CT / LV CT oranı $1,15 \pm 0,20$ olarak belirlenmiştir. Pulmoner emboli hastalarında EKO bulgusu tespit edilen hastalar ile EKO bulgusu tespit edilmeyen hastaların RV CT / LV CT oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,01$).

Pulmoner emboli hastalarından 4 hasta dış merkeze sevk edilmiştir. Merkezimizde tedavi edilen pulmoner emboli hastalarına uygulanan tedavi seçeneklerinin dağılımı Tablo 28’da verilmiştir.

Tablo 28. Pulmoner emboli hastalarına ait tedavi seçeneklerinin dağılımı

Tedavi Seçeneği	Frekans (%)
Heparin	41 (%100)
Trombolitik Tedavi	14 (%34,1)
Antikoagulasyon	21 (%51,2)

Pulmoner emboli hastalarından merkezimizde tedavi edilen 41 hastanın tamamına heparin, %34,1’ne litik tedavi, %51’sine antikoagulasyon uygulanmıştır.

Çalışma kapsamında merkezimizde tedavi edilen hastaların acil sonlanım dağılımı Tablo 29’da verilmiştir.

Tablo 29. Hastaların acil sonlanım dağılımı

	P.Emboli (41)	Kontrol (35)	Anlamlılık (p)
Acil Gözlem Yatış	3 (%7,3)	17 (%48,6)	<0,01*
Acil YB Yatış	9 (%22,0)	5 (%14,3)	0,554
Diğer Servis Yatış	10 (%24,4)	18 (%51,4)	0,018*
Diğer YB Yatış	25 (%61,0)	1 (%2,9)	<0,01*

Çalışma kapsamında merkezimizde tedavi edilen hastalardan pulmoner emboli hastalarının %7,3'ü acil gözlem yatış, kontrol grubu hastalarının ise %48,6'sına acil gözlem yatış gerçekleştirilmiştir. Acil gözlem yatış oranı bakımından pulmoner emboli hastaları ile kontrol grubu hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,01$). Kontrol grubu hastalarında acil gözlem yatış oranı pulmoner emboli hastalarına göre daha yüksektir.

Çalışma kapsamında merkezimizde tedavi edilen hastalardan pulmoner emboli hastalarının %22'si acil yoğun bakım ünitesine yatışı, kontrol grubu hastalarının ise %14,3'üne acil yoğun bakım ünitesine yatışı gerçekleştirilmiştir. Acil yoğun bakım ünitesine yatış oranı bakımından pulmoner emboli hastaları ile kontrol grubu hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p = 0.554 > 0,05$).

Çalışma kapsamında merkezimizde tedavi edilen pulmoner emboli hastalarının %24,4'ü diğer servislere yatış, kontrol grubu hastalarının ise %51,4'üne diğer servislere yatış gerçekleştirilmiştir. Diğer servis yatış oranı bakımından pulmoner emboli hastaları ile kontrol grubu hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p = 0,018 < 0,05$). Kontrol grubu hastalarında diğer servis yatış oranı pulmoner emboli hastalarına göre daha yüksektir.

Çalışma kapsamında merkezimizde tedavi edilen pulmoner emboli hastalarının %61'i diğer yoğun bakım yatış, kontrol grubu hastalarının ise %2,9'nda diğer yoğun bakım yatış gerçekleştirilmiştir. Diğer yoğun bakım yatış oranı bakımından pulmoner emboli hastaları ile kontrol grubu hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,01$). Pulmoner emboli hastalarında diğer yoğun bakım yatış oranı kontrol grubu hastalarına göre daha yüksektir.

Çalışma kapsamında incelenen hastaların emboli ve kontrol grubu hastalarına göre hasta sonlanım dağılımı Tablo 30'de verilmiştir.

Tablo 30. Hasta sonlanım dağılımı

Hasta Sonlanım	P.Emboli (45)	Kontrol (35)	Genel (80)	Anlamlılık (p)
Şifa ile taburcu	33 (%73,3)	32 (%91,4)	65 (%81,3)	
Exitus	4 (%8,9)	0 (%0)	4 (%5,0)	
Dış merkeze sevk	5 (%11,1)	2 (%5,7)	7 (%8,7)	0,162
Kendi isteği ile taburcu	3 (%6,7)	1 (%2,9)	4 (%5,0)	

Çalışma kapsamında incelenen hastaların pulmoner emboli ve kontrol grubu hastalarına göre hasta sonlanım dağılımı bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Pulmoner emboli hastalarının %73,3'ü şifa ile taburcu, %8,9'u exitus, %11,1'i dış merkeze sevk ve %6,7'si kendi isteği ile taburcu olmuştur. Kontrol grubu hastalarında ise bu oranlar %91,4'ü şifa ile taburcu, %8,7'si dış merkeze sevk ve %5'i kendi isteği ile taburcu şeklindedir.

Çalışmaya dahil olan hastaların pulmoner emboli ve kontrol grubuna göre hastanede kalış süresi ve yoğun bakımda kalış süresi değişkenlerine ait tanımlayıcı istatistikleri ve iki grubun karşılaştırılmasında kullanılan Mann-Whitney U testi sonucunda elde edilen anlamlılık (*p*) değerleri Tablo 31'de verilmiştir.

Tablo 31. Hastaların hastanede ve yoğun bakımda kalış süresi

		P.Emboli	Kontrol	Genel	Anlamlılık (<i>p</i>)
Hastanede Kalış Süresi	N	45	35	80	0,097
	Ortalama	9,00	6,49	7,90	
	Std. Sapma	9,36	7,25	8,55	
	Std. Hata	1,40	1,23	0,96	
	Minimum	0,00	0,00	0,00	
	Maksimum	59,00	36,00	59,00	
Yoğun Bakımda Kalış Süresi	N	45	35	80	<0,01*
	Ortalama	3,51	0,43	2,16	
	Std. Sapma	4,16	1,09	3,54	
	Std. Hata	0,62	0,18	0,40	
	Minimum	0,00	0,00	0,00	
	Maksimum	19,00	5,00	19,00	

Pulmoner emboli hastaları ortalama $9 \pm 9,36$ gün hastanede kalış süresine sahip iken kontrol grubu hastalarında bu ortalama $6,49 \pm 7,25$ gündür. Hastanede kalış süresi bakımından pulmoner emboli ve kontrol grubu hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p = 0,097 > 0,05$).

Pulmoner emboli hastaları ortalama $3,51 \pm 4,16$ gün yoğun bakımda kalış süresine sahip iken kontrol grubu hastalarında bu ortalama $0,43 \pm 1,09$ gündür. Yoğun bakımda kalış süresi bakımından pulmoner emboli ve kontrol grubu hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,01$). Pulmoner emboli hastalarının yoğun bakımda kalış süresi kontrol grubu hastalarına göre anlamlı olarak daha fazladır.

Çalışma kapsamında incelenen hastaların RV CT/LV CT oranı ile troponin değerleri arasındaki ilişki (korelasyon) katsayısı ve anlamlık testi sonuçları Tablo 32’de verilmiştir.

Tablo 32. Hastaların RV CT/LV CT oranı ile troponin değerleri arasındaki ilişki

	P.Emboli (41)	Kontrol (29)	Genel (70)
RV CT / LV CT oranı-Troponin	0,146	0,120	0,244
Anlamlılık (p)	0,364	0,534	0,042 [*]

Çalışma kapsamında incelenen hastaların RV CT/LV CT oranı ile troponin değerleri arasında zayıf pozitif doğrusal anlamlı bir ilişki vardır. Buna göre değişkenlerden birinin değerinin artması durumunda diğerinin de değerinin artması beklenmektedir.

Pulmoner emboli hastalarından 11 (%24,44)’inde kanser tespit edilmiştir. Pulmoner emboli hastalarında kanser türlerine göre dağılım Tablo 33’de verilmiştir.

Tablo 33. Pulmoner emboli hastalarında kanser türlerinin dağılımı

Kanser Türü	Frekans (%)
Kanser Değil	34 (%75,56)
Akciğer Kanseri	2 (%4,44)
Beyin Kanseri	2 (%4,44)
Kolon Kanseri	2 (%4,44)
Meme Kanseri	1 (%2,22)
Mide kanseri	1 (%2,22)
Primeri Bilinmeyen Kanseri	1 (%2,22)
Uterus Kanseri	2 (%4,44)

Pulmoner emboli hastalarında BNP ve RV CT/LV CT oranı değerlerinin mortaliteye göre tanımlayıcı istatistikleri ve iki grubun Mann-Whitney U testine göre karşılaştırılması Tablo 34’de verilmiştir.

Tablo 34. Hastaların RV CT/LV CT oranı ile BNP değerleri arasındaki ilişki

	P.Emboli (45)	Kontrol (35)	Genel (80)
RV CT / LV CT oranı-BNP	0,124	0,120	0,190
Anlamlılık (p)	0,416	0,494	0,092

Hastaların RV CT/LV CT oranı ile BNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p = 0,092 > 0,05$).

Pulmoner emboli hastalarında BNP ve RV CT/ LV CT oranı değerlerinin mortalite ile karşılaştırılması Tablo 35’de verilmiştir.

Tablo 35. Pulmoner emboli hastalarında BNP ve RV CT/ LV CT oranı değerlerinin mortalite ile karşılaştırılması

		Exitus	Yaşayan	Genel	Anlamlılık (p)
BNP	N	4	36	40	
	Ortalama	32,78	12,29	14,34	
	Std. Sapma	45,10	7,75	15,78	
	Std. Hata	22,55	1,29	2,50	0,845
	Minimum	0,11	0,15	0,11	
	Maksimum	98,88	32,19	98,88	
Sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı	N	4	36	40	
	Ortalama	1,56	1,315	1,3395	
	Std. Sapma	0,22	0,39	0,38	
	Std. Hata	0,11	0,06	0,06	0,101
	Minimum	1,31	0,69	0,69	
	Maksimum	1,84	2,25	2,25	

Pulmoner emboli tanısı alıp exitus olan hastalar ile yaşayan hastalar arasında BNP ve RV CT/LV CT oranı değerleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Bunun sebebi çalışmamızda pulmoner emboli grubunda yer alan hastalardan sadece 2 tanesinin exitus olmasına ve hasta sayısının az olmasına bağlayabiliriz. Çalışmadaki hasta sayısının artmasıyla birlikte BNP düzeyi ve RV CT/LV CT oranı ile mortalite arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir.

Hastaların RV CT/LV CT oranı ile BNP değerleri arasındaki ilişki (korelasyon) katsayısı ve anlamlılık testi sonuçları Tablo 36’da verilmiştir.

Tablo 36. Hastaların RV CT/LV CT oranı ile BNP değerleri arasındaki ilişki

	P.Emboli (45)	Kontrol (35)	Genel (80)
RV CT / LV CT oranı-BNP	0,124	0,120	0,190
Anlamlılık (p)	0,416	0,494	0,092

Hastaların RV CT/LV CT oranı ile BNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p = 0,092 > 0,05$).

Hastaların BNP değerleri ile yoğun bakımda kalış süreleri arasındaki ilişki (korelasyon) katsayısı ve anlamlılık testi sonuçları Tablo 37’de verilmiştir.

Tablo 37. Hastaların BNP değerleri ile yoğun bakımda kalış süreleri arasındaki ilişki

	P.Emboli (45)	Kontrol (35)	Genel (80)
BNP-Yoğun bakımda kalış süresi	0,114	0,064	0,166
Anlamlılık (<i>p</i>)	0,456	0,713	0,141

Hastaların BNP değerleri ile yoğun bakımda kalış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p = 0,141 > 0,05$).

Hastaların RV CT/LV CT oranı ile yoğun bakımda kalış süreleri arasındaki ilişki (korelasyon) katsayısı ve anlamlılık testi sonuçları Tablo 38’de verilmiştir.

Tablo 38. Hastaların RV CT/LV CT oranı ile yoğun bakımda kalış süreleri arasındaki ilişki

	P.Emboli (45)	Kontrol (35)	Genel (80)
RV CT / LV CT oranı- Yoğun bakımda kalış süresi	0,230	0,035	0,418
Anlamlılık (<i>p</i>)	0,129	0,842	$p < 0,01^*$

Hastaların RV CT/LV CT oranı ile yoğun bakımda kalış süreleri arasında istatistiksel olarak pozitif doğrusal anlamlı bir ilişki vardır ($p < 0,01$).

Hastaların yoğun balımda kalış süresini, RV CT/LV CT oranı ile açıklamaya çalışan basit doğrusal regresyon analizi sonuçları Tablo 39 ‘de verilmiştir.

Tablo 39. Yoğun bakımda kalış sürelerinin RV/CT/LV CT oranı ile açıklandığı regresyon modelinin parametrelerinin anlamlılık testi

	Katsayılar	Std. Hata	<i>t</i>_{hesap}	<i>p</i>	<i>R</i>²	<i>F</i>_h	<i>p</i>
Sabit	-2,168	1,126	-1,925	0,058	0,175	16,491	$< 0,01^*$
RV CT/LV CT	3,896	0,959	4,061	$< 0,01^*$			

Hastaların yoğun bakımda kalış süresini, RV CT/LV CT oranı ile açıklamaya çalışan basit doğrusal regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlıdır($p < 0,01$). Hastaların RV CT/LV CT oranı arttıkça yoğun bakımda kalış süreleri artmaktadır.

5. TARTIŞMA

Pulmoner tromboembolizm (PTE) mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, tanısı güç olabilen, önlenabilir bir hastalıktır. PTE çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter dallarını tıkaması sonucu oluşan, genellikle derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonudur. Nonspesifik ve değişken klinik belirtileri nedeni ile ve eşlik eden hastalık varlığında tanı gecikebilir. Bu nedenle radyolojik görüntüleme tanıda önemli rol almaktadır.

Pulmoner embolizmi düşündüren semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalardaki PE prevalansı yaklaşık %30 civarında olduğu için öncelikle PE'nin dışlanması ve gereksiz tanısal testlerin uygulanmasının önlenmesi gerekir (49).

Pulmoner emboli tüm yaş gruplarında görülebilmesine rağmen yaşla birlikte insidansın arttığı bir hastalıktır. Özellikle 45 yaş üzerinde sıklığı artmakta, 80 yaş civarında ise 45 yaş ve altına göre 10 kat fazla görülmektedir (5-7).

Silverstein ve ark tarafından 25 yıllık süreçte 2218 hasta ile yapılmış olan retrospektif bir çalışmada ortalama yaş 61.7 ± 20.4 yıl olarak bildirilmiştir (13). Tsai ve ark tarafından VTE insidansı ve risk faktörlerinin araştırmaya yönelik olarak 19.293 hasta ile yapılmış çalışmada yaş ortalamasının 59 yıl olduğu belirlenmiştir (14). Carson ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada 399 PE'li hastanın % 81.7'si 40 yaş ve üzerinde bulunmuştur (26). Bizim çalışmamızda ise hastaların yaş ortalaması 66,42 olarak bulunmuştur. Yaş açısından veriler literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Literatürde PE'nin her iki cinsde de benzer oranlarda görüldüğü belirtilmektedir (13). Silverstein ve ark tarafından doğurganlık çağındaki kadınlarda VTE oranları biraz daha fazla olmakla beraber tüm yaş gruplarında erkek/kadın oranını erkeklerde hafifçe fazla olmak üzere 1.2/1 olarak bildirilmiştir (13). Tsai ve ark yaptıkları bir çalışmada VTE oranlarının erkeklerde biraz daha fazla olduğunu bulmuşlardır (14). Carson ve arkadaşları tarafından 399 PE hastası ile yapılan çalışmada erkek hasta oranı %53.6 olarak bulunmuştur (26). Bizim çalışmamızda incelenen pulmoner emboli hastalarının %42,2 si erkek , %57,8 i kadın hastadan oluşmaktadır. Çalışmamızda literatürde olduğu gibi her iki cinste benzer oranda pulmoner emboli gözlenmektedir.

KOAH hastalarında akut ataklarda %3.3-8.9 oranında PE saptanmıştır (31,30). İdiyopatik PE ile MI ve inme gibi kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olduğu, kısa süre

önce bildirilmiştir (29). Obez kişilerde, sigara içenlerde ve sistemik hipertansiyon ya da metabolik sendromdan etkilenen hastalarda PE riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda PE hastalarında eşlik eden kronik hastalıklara baktığımızda; Malignite %25,4, DM %15,6, SVH %8,9, KAH %15,6, KBY %2,2 ve HT %24,4 oranında saptandı. Bulgularımız literatürle uyumlu olmakla birlikte malignite görülme oranı bakımından pulmoner emboli ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Kanser olan hastalarda çeşitli faktörlere bağlı PTE görülme sıklığı artmış bulunmaktadır. Aujesky ve ark.'nın çalışmalarında PTE olan hastaların %19,9'unda kanser olduğunu bildirmişlerdir (138). Akciğer, pankreas, mide, beyin, over, böbrek kanseri (Khorana ve ark., 2005), hematolojik maligniteler ve lenfomalar ile PTE ilişkisi bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Elting ve ark., 2004; Chew ve ark., 2006). Bizim çalışmamızda ise olguların 11'inde (%25,4) kanser olduğu saptandı. Malignite görülme oranı bakımından pulmoner emboli ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. En sık olan kanser çeşitleri ise akciğer, kolon ve beyin kanseri olarak tesbit edildi. Çalışmamızda, literatür ile benzer kanser oranlarına ulaşılmıştır. Bu durum, çalışmamızın yapıldığı üçüncü basamak bir merkezin acil servisine başvuran hastaların genelde maligniteye sahip olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Kardiyak biyomarkırlar ile mortalite ilişkisine bakıldığında; Jimenez ve arkadaşlarının çalışmasında 318 hemodinamik stabil olguda Tn I ve 30 günlük mortalite arasında lojistik regresyon analizi ile anlamlı ilişki gösterilememiştir. Fatal seyreden olgularda, çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile hastalığın ciddiyeti (PESI kullanılarak belirlenmiş) ve Tn I düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (28). Mehta ve arkadaşlarının yaptığı gözlemsel bir çalışmada ise Tn I düzeyi artan ve normal olan olgular kıyaslandığında, artan Tn I düzeylerine sahip olgularda sistolik kan basıncının önemli ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada EKO ile değerlendirilen sağ ventrikül disfonksiyonu, Tn I düzeyi artan hastalarda daha sık saptanmıştır (38). Kucher ve arkadaşlarının yaptığı 91 stabil ve anstabil akut PTE'li olgunun değerlendirildiği çalışmada ise Tn I ve EKO kombinasyonunun prognozu değerlendirmede, herhangi birinin tek başına kullanımından daha değerli olduğu gösterilmiştir (2). Çalışmamızda olgular tanı sonrası prognoz açısından risk sınıflaması ve troponin düzeyi karşılaştırıldığında troponin düzeyi düşük riskli grupta en düşük iken, orta riskli ve yüksek riskli grupta anlamlı oranda daha yüksek bulundu. Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmalar ile benzerdir.

Kardiyak hastalıklarda dolaşıma salınan nörohormonlardan atriyal natriüretik peptid (ANP), brain natriüretik peptid (BNP) ve C-tipi natriüretik peptid (CNP) farklı genler tarafından kodlanmaktadır. Bunlardan ANP ve BNP, dolaşıma salınan kardiyak hormonlar olarak bilinmektedir. CNP, daha çok lokal hormon olarak görev yapar ve en çok santral sinir sistemi ile vasküler endotel yapısında bulunmaktadır (143, 144). Bu natriüretik peptidler, sağ atriyal basıncı, sistemik vasküler direnci, aldosteron salgılanmasını, sempatik sinirlerin uyarılmasını, hücrelerin hipertrofisini azalttıkları ve sodyum atılımını artırdıkları için kontregülatuar hormon olarak kabul edilirler. Bu peptidler, volüm yüklenmesinde ve hipertansiyonda esas defans araçlarıdır ve prohormon olarak sentezlenirler (145, 146).

Çalışmalarda BNP ile ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül end-diastolik basıncı ve pulmoner wedge basınç arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (152,153). BNP düzeylerinin tanıdan çok prognozu belirlemede değerli oldukları düşünülmektedir. Dekompans kalp yetersizliği olanlarda BNP düzeyinde belirgin yükselme olurken, sadece sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda orta düzeyde artış olmaktadır (154). Sağ kalp yetmezliğine neden olabilen kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve PTE'de de BNP düzeylerinin arttığı ileri sürülmektedir (155).

BNP'nin PE'de yükseldiğini gösteren ilk çalışma 1997 'de Kurose ve ark tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada bir hastaya masif pulmoner emboli tanısı konmuş ve verilen trombolitik tedavi öncesi ve sonrası BNP düzeyleri ölçülmüştür. BNP düzeyi tedavi öncesi 522 pq/ml iken tedavi sonrası 200 pq/ml'ye düşmüştür. Bir hafta sonra ölçülen BNP seviyesi 50 pq/ml olarak saptanmıştır. Hastada klinik iyileşmenin yanı sıra EKO bulgularında da düzelme gözlenmiştir (109).

Tulevski ve ark. İlk kez 2001 'de pulmoner emboli hastalarında plazma BNP seviyelerinin sağlıklı erişkinlere oranla daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaya KKY ve böbrek yetmezliği olmayan 16 tane PE hastası dahil edilmiş olup 12 sağlıklı erişkin kontrol grubunu oluşturmuştur. Hastaların başvuru anındaki plazma BNP seviyeleri kontrol grubunun BNP seviyelerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca EKO ile 5 hastada sağ ventrikül disfonksiyonu tesbit edilmiştir. Sağ ventrikülü normal olan hastalarla karşılaştırıldığında sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastaların BNP düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (110).

Ten Wolde ve ark. yaptığı bir çalışmada PE tanısı konan 110 hastanın başvuru anındaki plazma BNP seviyeleri ölçülmüştür. Hastaların 3 aylık klinik takibi yapılmış ve PE

ile ilişkili ölümler kaydedilmiştir. Çalışmanın sonucunda yüksek BNP seviyelerinin PE 'ye bağlı ölümlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Sohne ve arkadaşlarının 2213 hemodinamik açıdan stabil olgu ile yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada, 3 aylık takipte 90 olguda mortal seyir yada non-fatal emboli rekürrensi görülmüştür. Takip esnasında herhangi bir komplikasyon gelişmeyen 297 olgu kontrol grubu olarak alınmıştır. BNP düzeyleri karşılaştırıldığında mortal seyir yada rekürrens görülen 90 olgunun BNP düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada 1,25 pmol/L, % 60 duyarlılık ve % 62 özgüllük ile BNP içinsınır değeri olarak belirlenmiştir.

Bizim çalışmamızda çalışma kapsamında incelenen 45 pulmoner emboli hastasının ortalama BNP değeri $14,27 \pm 14,90$ ng/L iken kontrol grubunda yer alan hastaların ortalama BNP değeri $10,71 \pm 3,78$ ng/L olarak belirlenmiştir. Çalışma kapsamında incelenen pulmoner emboli hastalarında minimum değer 0,11 ng/l maximum değer 98,88 ng/l olarak tesbit edilmiştir. Çalışmamızda yüksek riskli pulmoner emboli hastaları, orta ve düşük riskli pulmoner emboli hastalarında ulaşılan BNP düzeyleri ile karşılaştırıldığında belirgin olarak yüksek riskli hastalarda BNP düzeyi yüksek saptanmıştır.

Mann-Whitney U testi sonucuna göre pulmoner emboli grubunda yer alan hastalar ile kontrol grubunda yer alan hastaların BNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,446 > \alpha = 0,05$). Çalışmamızda pulmoner emboli ve kontrol grubu arasında BNP düzeyleri açısından anlamlı farklılık olmamasının büyük bir sebebi kontrol grubundaki olguların sağlıklı erişkinlerden oluşmamasıdır.

BNP'nin plazma konsantrasyonu, akut miyokardiyal infarktüs, dilate kardiyomiyopati valvuler kalp hastalığı olan hastalarda, pre-diyaliz aşamasındaki böbrek yetersizliğinde ve diyaliz yapılan hastaların hemen hepsinde, kardiyak disfonksiyona neden olan tüm hastalıklarda artmaktadır. Görüldüğü gibi BNP akut pulmoner emboliye spesifik bir hormon değildir.

PE tanısı için yapılan pulmoner BT anjiyografide kontrast madde belli bir protokol dahilinde ve dinamik olarak uygulanmaktadır. Pulmoner BT anjiyografi pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmenter düzeye kadar gösterebilir. Dedektör sayısı arttıkça BT'nin subsegment ve ilerideki periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı da artmaktadır. Çok dedektörlü BT ile yapılan PIOPED II çalışmasında düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda

yöntemin negatif prediktif değeri sırasıyla %96 ve %89 bulunmuştur. Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı PE kuşkulu hastalarda ise ancak %60 olarak saptanmıştır (106).

Pulmoner dolaşımın büyük kısmının trombus ile tıkanması sonucu pulmoner damar direnci artışı ve akut pulmoner arter hipertansiyonu sonucu sağ ventrikül büyümesi (sağ ventrikül/sol ventrikül oranı >1) , interventriküler septum düzleşmesi veya sola doğru kayması BT anjiyografide saptanabilen sekonder bulgulardır.

Pulmoner BT anjiyografi ile akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda BT anjiyografinin daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (107,108). Yine bu tekniğin önemli bir avantajı vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de tesbit edebilmesidir (109).

İlk çalışmalarda, PE için duyarlılık ve özgüllüğün %90'ın üzerinde olduğu bildirilmişse de, yeni ve büyük bir çalışma olan PIOPED II serisinde pulmoner BT anjiyografide duyarlılığın %83, özgüllüğün %96 olduğu saptanmıştır (113).

RVD, mortalite için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür (41). EKO, RVD'nu göstermede güvenilir, kolay uygulanabilen ve ucuz bir yöntemdir. Ancak çoğu merkezde, akut dönemde EKO yapabilmek için uzmana ulaşmak zor olmaktadır (47). Dinamik spiral toraks BT ise günümüzde PTE tanısında ilk sırayı almıştır ve birçok merkezde 24 saat ulaşılabilir durumdadır (43). Birçok araştırmacı EKO ile belirlenen RVD'nu toraks BT bulguları ile göstermeye çalışmıştır.

Ghuysen ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada RV/LV oranı mortalite ile ilişkili bulunmuştur (19). Van Der Meer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da benzer şekilde RV/LV oranının >1 olması 3 aylık mortalite için risk faktörü olarak gösterilmiştir (11). Schoepf ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada RV/LV $> 0,9$ olması 30 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur (3).

Araoz ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada ise RV/LV oranı ile artmış mortalite riski arasında ilişki gösterilememiştir (10). Yine Stein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da sağ ventrikül genişlemesi olan (RV/LV >1) ve olmayan olgularda mortalite oranları arasında anlamlı fark bulunamamıştır (8).

Bizim çalışmamızda incelenen 45 pulmoner emboli hastasının sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranının ortalama değeri $1,32 \pm 0,36$ iken kontrol grubunda yer alan

hastaların ortalama sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı $0,84\pm0,18$ olarak belirlenmiştir. Mann-Whitney U testi sonucuna gore pulmoner emboli grubunda yer alan hastalar ile kontrol grubunda yer alan hastaların sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p < 0,01$). Ayrıca alışmamızda RV CT/LV CT oranı ile hastaların yoğun bakım ünitesinde yatış sureleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilmiştir. Ancak yapılan istatistikler sonucunda alışmamızda RV CT/LV CT oranı ile mortalite arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bunun nedenini çalışmaya alınan pulmoner emboli hastalarının sayısının yetersizliği ile açıklayabiliriz.

6. SONUÇ

BNP'nin plazma konsantrasyonu, akut miyokardiyal infarktüs, dilate kardiyomiyopati valvuler kalp hastalığı olan hastalarda, pre-diyaliz aşamasındaki böbrek yetersizliğinde ve diyaliz yapılan hastaların hemen hepsinde, kardiyak disfonksiyona neden olan tüm hastalıklarda artmaktadır. Pulmoner emboli tanısı alan hastalarla kontrol grubunun BNP düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Görüldüğü gibi BNP akut pulmoner emboliye spesifik bir hormon olmadığı tesbit edilmiştir.

Ayrıca çalışmamızda pulmoner emboli hastaları ile kontrol grubunda yer alan hastaların sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Tresoldi S, Kim YH, Baker SP, Kandarpa K. MDCT of 220 consecutive patients with suspected acute pulmonary embolism: incidence of pulmonary embolism and of other acute or non-acute thoracic findings. *Radiol Med* 2008;113:373-84.
2. Kucher N, Wallmann D, Carone A, et al. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1651-56.
3. Schoepf UJ, Costello P, et al. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: state of the art. *Radiology*. 2004; 230: 329-37.
4. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest* 2007;131:517-23.
5. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610-9.
6. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Regional differences in rates of diagnosis and mortality of pulmonary thromboembolism. *Am J Cardiol* 2004; 93(9):1194-7.
7. Courtney DM, Kline JA, Kabrhel C, Moore CL, Smithline HA, Nordenholz KE, et al: Clinical features from the history and physical examination that predict the presence or absence of pulmonary embolism in symptomatic emergency department patients: results of a prospective, multicenter study. *Ann Emerg Med* 2010; 55(4):307-315.
8. Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Enlarged right ventricle without shock in acute pulmonary embolism: prognosis. *Am J Med*. 2008; 121: 34-42.
9. NY: Arseven O, Sevinç C, Alataş F ve ark. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10:7-47.
10. Araoz PA, Gotway MB, Harrington JR, et al. Pulmonary embolism: prognostic CT findings. *Radiology*. 2007;242: 889-97.
11. Van Der Meer RW, Pattynama PM, Van Strijen MJ, et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary and obstruction index at helical CT: prediction of clinical

outcome during 3-month follow up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology*. 2005;235: 798-803.

12. Karen KK Sheares How do I manage a patient with suspected acute pulmonary embolism? *Clinical Medicine* 2011, Vol 11, No 2: 156–9.

13. 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.

14. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182-9.

15. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. Canadian Pulmonary Embolism Diagnosis Study (CANPEDS) Group. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 812-21.

16. J Kelly, A Rudd, RR Lewis, BJ Hunt. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism *Archives of internal medicine*, 2002 - Am Med Assoc

17. Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Clin Chem* 2003; 49: 184-6

18. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589-602.

19. Ghuysen A, Ghaye B, Willems V, et al. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2005;60:956-61.

20. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P ve ark Akut Pulmoner Embolide Tanı ve Tedavi Kılavuzu Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavisi Görev Grubu *European Heart Journal* 2008; 29, 2276-2315.

21. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947-52.
22. NY:Arseven O, Sevinç C, Alataş F ve ark. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10:7-47.
23. ESC Task Force. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2000;21:1301-36.
24. Richman PB, Courtney DM, Friese J, Matthews J, Field A, Petri R, et al. Prevalence and significance of nonthromboembolic findings on chest computed tomography angiography performed to rule out pulmonary embolism: a multicenter study of 1,025 emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2004;1: 642-647. 85
25. Jones AE, Kline JA. Availability of technology to evaluate for pulmonary embolism in academic emergency departments in the United States. *J Thromb Haemost* 2003;1: 2240-2.
26. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-5.
27. Riedel M. Venous Thromboembolic Disease, Acute Pulmonary Embolism: Pathophysiology, Clinical Presentation, And Diagnosis. *Heart* 2001; 85:229-40.
28. Jimenez D, Diaz G, Molina J, et al. Troponin I and risk stratification of patients with acute non massive pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2008;31:847-53.
29. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 144: 390-6.
30. Erelel M, Cuhadaroglu C, Ece T, Arseven O. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002; 96: 515-8.
31. 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.

32. Smith TP. Pulmonary embolism; what's wrong with this diagnosis? *AJR* 2000; 174:1489–1497.
33. Copenland AR. Sudden Natural Death Due To Pulmonary Thromboembolism The Medical Examiner's Jurisdiction. *Md Sci Law*. 1987; 27: 188-89.
34. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107 (Suppl 1):14-8.
35. Torbicki A, van Beek EJR, Charbonnier B, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Task Force Report. Guidelines on Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J*. 2000; 21:1301-36.
36. Launis BK, Graham BD. Understanding and preventing deep venous thrombosis and pulmonary tromboembolism. *AACN Clin Issues* 1998; 1: 91-9.
37. Carvalho ACA. Hemostasis and thrombosis. In: Schiffman FJ, ed. *Hematologic pathophysiology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998:161-244.
38. Mehta NJ, Jani K, Khan IA, et al. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac Troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J*. 2003; 145: 821-25.
39. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. 9. baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1996; ss: 463-469.
40. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1301.
41. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*.2002;136:691-700.
42. Riedel M: Venous Tromboembolic Disease, Acute Pulmonary Embolism: Pathophysiology, Clinical Presentation, And Diagnosis. *Heart*. 85: 229-240, 2001.
43. Schoepf UJ, Costello P, et al. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: state of the art. *Radiology*. 2004; 230: 329-37.
44. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: Epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Circulation* 2003; 108: 2726-2229.

45. Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992; 101: Suppl: 163S-171S.
46. Kroegel C, Reissig A, Principle Mechanisms Underlying Venous Thromboembolism Epidemiology, Risk Factors, Pathophysiology and Pathogenesis *Respiration* 2003;70:7-30.
47. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004; 110: 3276-80.
48. Sergysels R. Pulmonary gas exchange abnormalities in pulmonary embolism. In: Morpurgo M, ed. *Pulmonary Embolism*. New York: Marcel Dekker, 1994. p89– 96
49. Güven platformu pulmoner emboli tanı ve tedavi algoritması 2010.
50. Işıksoy S. Normal Hemostazis ve Venöz Trombüs Oluşumu. İçinde: Metintas M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskisehir, ASD Toraks Yayınları, 2001; ss: 43-63.
51. Guyton AC, Hall JE (Ceviren: Çavuşoğlu HN, Yeğen BC, Aydın Z, Alican İ). *Tıbbi Fizyoloji*. 9. baskı. NobelTıp Kitabevi, İstanbul, 1996; ss: 463-69.
52. Fainoi EM, Franchi F, Asti D, et al. Resistance to Activated Protein C in nine Thrombophilic Families: Interference in a Protein S Functional Assay. *Thromb Haemost* 1993; 70: 1067-71.
53. 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.
54. Tapson, V.F. Treatment of acute pulmonary embolism. Uptodate, March 21, 2007. 15.2.
55. Gordon L. Yung, P.F.F. *Pulmonary Thromboembolic Disease*. Fishman's pulmonary Diseases and Disorders, 2008. 2: p. 1423-1447.
56. Konstantinides S. Acute pulmonary embolism. *N. Eng J Med* 2008;359:2804-13.
57. Tapson VF. Review: Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008;358: 1037-52.

58. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ .Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary EmbolismA Population- Based Case-Control Arch Intern Med. 2000;160(6):809-815.
59. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. J Thromb Haemost. 2008; 6: 632-37.
60. Anderson FA, Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism Circulation. 2003;107:I-9-I-16 .
61. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. Crit Care Med 2005; 33: (10 Suppl) S294-S300.
62. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Thorax 2003; 58: 470–84.
63. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. FourthEdition, Volume 2. Alfred P. Fishman, MD. 2009; 1423-47.
64. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. JAMA. 2005; 293: 715-22.
65. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and risk of venous thrombosis. N Eng J Med. 2001;344: 1527-35.
66. Canonico M, Plu-Breau G, Lowe GD, Scarabin P Y. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. BMJ.2008; 336: 1127-31.
67. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. Semin Hematol. 2007; 44: 62-9.
68. 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-e494S.

69. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study Arch Intern Med. 2002;162(11):1245-1248 JAMA.
70. Stein PD, Matta F. Acute Pulmonary Embolism Curr Probl Cardiol 2010;35:314-376.
71. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. JAMA. 2005; 293: 715-22.
72. P Wong, T Baglin. Epidemiology, risk factors and sequelae of venous thromboembolism Phlebology 2012 27: 2;45.
73. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'. Arch Intern Med 1997;157:1665–1670.
74. Topson VF. Pulmonary Embolism. In: Fuster V, Alexander RW, O' Rourke RA, (eds), Hurts's The Heart(10th ed). Vol. 2. New York, McGraw-Hill Co,1625-43, 2001.
75. Hansson P, Sorbo J, Erikson H, et al. Recurrent Venous Thromboembolism After Deep Vein Thrombosis. Arch Intern Med.2000; 160: 769-74.
76. Jeffrey LC, Kelley AM, Duff A, et al. The Clinical Course of Pulmonary Embolism. N Engl J Med. 1992; 326: 1240-45.
77. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008;29:2276-315.
78. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. Arch Intern Med. 2002; 162: 1182-89.
79. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: Epidemiology and diagnosis. Circulation.2006; 114: 28-32

80. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. Türk Toraks Dergisi, Eylül 2010; Cilt 10, Ek 11,

81. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep- vein thrombosis. Lancet 1969;2:230–232.

82. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. Chest 2002;122:1440–1456.

83. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. Circulation 2003;107(23 Suppl. 1):I22–I30.

84. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. Chest 2002;121:877–905.

85. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. Curr Opin Cardiol 2005;20:496–501.

86. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. Chest 2006;129:192–197.

87. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. Circulation 2008;117:1711–1716.

88. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and autopsies. Chest. 1995; 108: 978-81.

89. Paul D. Stein, Afzal Beemath, Fadi Matta, John G. Weg, Roger D. Yusem, Charles A. Hales et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. Am J Med. 2007; 120:871-79.

90. Data from NIH-sponsored PIOPED trial. Chest. 1991; 100:598-603.

91. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
92. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:496–501.
93. Stein PD, Willis PW III, DeMets DL. History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Am J Cardiol* 1981;47:218-23.
94. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;10:184-8.
95. Kostadima E, Zakyntinos E, Pulmonary Embolism: Pathophysiology, Diagnosis, Treatment *Hellenic J Cardiol* 48: 94-107, 2007.
96. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and nopro-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
97. Stein PD, Willis PW III, DeMets DL, et al. Plain chest roentgenogram in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Am J Noninvas Cardiol* 1987;1:171-6.
98. PD Stein, A Beemath, F Matta. Clinical Characteristics of Patients with Acute Pulmonary Embolism Data from PIOPED II Published in final edited form as: *Am J Med.* 2007 October; 120(10): 871–879.
99. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974–979.
100. Riedel M: Venous Tromboembolic Disease, Acute Pulmonary Embolism: Pathophysiology, Clinical Presentation, And Diagnosis. *Heart.* 85: 229-240, 2001.
101. Stein PD, Dalen JE, McIntyre KM, et al. The electrocardiogram in acute pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:247-57.

102. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2005; 25: 843-48.

103. 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.

104. Cheriex EC, Sreeram N, Eussen YF, et al. Cross sectional Doppler echocardiography as the initial technique for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *BrHeart J* 1994;72:52-7.

105. Stefano Grifoni, Iacopo Olivotto, Paolo Cecchini, Filippo Pieralli, Alberto Camaiti, Gennaro Santoro, et al. Short Term Clinical Outcome of Patients with Acute Pulmonary Embolism, Normal Blood Pressure, and Echocardiographic Right Ventricular Dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817-22

106. Mayo JR, Remy-Jardin MR, Müller NL, et al. Pulmonary embolism: Prospective comparison of spiral CT with ventilation perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997; 205: 447-52.

107. Trowbridge RL, Araoz PA, Gotway MB, et al. The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patient with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2004; 116: 84-90.

108. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace the ventilation perfusion scan. *Clin Chest Med* 2003; 24: 29-38.

109. Kurose M, Yoshimura M, Yasue H, Raised plasma BNP in a patient with acute pulmonary embolism. *Heart* 1997; 78: 320-321.

110. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, et al. Increased natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1193-1196

111. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 2003;227:455-460.

112. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317–2327.

113. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2743–2753.

114. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:1760–1768.

115. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371:1343–1352.

116. 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.

117. *European Heart Journal* (2008) 29, 2276-2315 doi:10.1093/eurheartj/ehn310 : Akut Pulmoner Embolide Tanı ve Tedavi Kılavuzu Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavisi Görev Grubu.

118. Brunot S, Corneloup O, Latrabe V, Montaudon M, Laurent F. Reproducibility of multi-detector spiral computed tomography in detection of sub-segmental acute pulmonary embolism. *Eur Radiol* 2005;15:2057–2063.

119. Eyer BA, Goodman LR, Washington L. Clinicians' response to radiologists' reports of isolated subsegmental pulmonary embolism or inconclusive interpretation of pulmonary embolism using MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:623–628.

120. Sevitt S, Gallaher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico pathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961; 48: 475-89.

121. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990; 97: 23-6.

122. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 1996;156:531-6.

123. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multi-detector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-27.

124. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, Kumar AB, Davis SJ, Fallon MJ, Morris IT, Drury PJ, Cala LA. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology*. 1999;210:353-9.

125. The PIOPED investigators. The value of ventilation / perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990; 263:2753-59.

126. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992; 85: 462-68.

127. Barton RE, Lakin PC, Rösch J. Pulmonary Arteriography: Indications, Technique, Normal Findings, and Complications, in: Baum S, eds. *Abram's Angiography Vascular and Interventional Radiology*. 4th ed. Boston: Little, Brown and Company 1997:768–85.

128. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, Kumar AB, Davis SJ, Fallon MJ, Morris IT, Drury PJ, Cala LA. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology*. 1999;210:353-9.

129. Ekim N. Pulmoner tromboembolizm . *Türk Toraks Derneği V. K1s okulu ders notları: İzmir* 2006: 259-69.

130. 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.

131. Giannitsis E, Müller-Bardoff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102; 211-7.

132. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez OP, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1988;9:534–540. 147. 147.
133. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002;106:1263–1268.
134. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1632–1636.
135. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995;107:139-43.
136. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 1165-71.
137. R. Otero, J Trujillo Santos, A Cayuela, CmRodriguez, M. Barron, J.J. Martin et al. Haemodynamically unstable pulmonary embolism in the RIETE Registry systolic blood pressure or shock index? *Eur Respir J*.2007; 30: 1111-16.
138. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 1041-46.
139. Sanchez O, Planquette B, Meyer G. Update on acute pulmonary embolism. *Eur Respir Rev*. 2009; 18: 113,137-47.
140. Masotti L, Righini M, Vuilleumier N, Antonelli F, Landini G, Cappelli R, et al. Prognostic stratification of acute pulmonary embolism: Focus on clinical aspects, imaging and biomarkers. *Vascular Health and Risk Management*. 2009; 5; 567-75.
141. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, Verschuren F, Meyer G, Obrosky DS, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2006; 27: 476-81.

142. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 1041-46.
143. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides- relevance in cardiac disease. *JAMA* 1998; 280: 1983-4.
144. Stein BC, Levine RI. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998; 135: 914-23.
145. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-42.
146. McCullough PA, Sandberg KR. Sorting out the evidence on natriuretic peptides. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 14: 13-9.
147. Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H ve ark. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP in cardiocyte hypertrophy: Evidence of BNP as an ‘emergency’ cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995; 96: 1280-7.
148. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG ve ark. Immunoreactive amino-terminal-pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): A new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 287-96
149. Schultz HD, Gardner DG, Deschepper CF ve ark. Vagal C-fiber blockade abolishes sympathetic inhibition by atrial natriuretic factor. *Am J Physiol* 1988; 155: 6-13.
150. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al. Different secretion patterns of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-9
151. Song M, Kobayashie Y, Michi H. Clinical implication of atrial and brain natriuretic peptide in coranary artery bypass grafting. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004;12:41-6.
152. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, et al. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* 2001;310:193-7

153. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, et al. The rank of natriuretic peptides NT-pro-BNP and BNP for the estimation of left ventricular volume and function. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:2605-9.
154. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22.
155. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid BNP assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:202-9.
156. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116: 427–433.
157. 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.
158. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: Risk assessment and management. *Eur Heart J* 2012;33: 3014-22.
159. Vishal S, Mehta N, Rawat N, et al. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci* 2012;8:957-69.
160. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. PEITHO Study. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.
161. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al; 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014;35:3033-69.
162. 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.
163. 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;126:163-9.

164. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. American College of Chest Physicians- Evidence based clinical practice guidelines (8th edition). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 2008;133:454-545.

165. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP Guidelines Chest 2012;141(Suppl):7-47.

166. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008;29:2276-315

167. 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.

168. 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.

169. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, et al. Review: Lowmolecular- weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? Lupus 2010;19:3-12.

170. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP Guidelines Chest 2012;141(Suppl):152S-84S.

171. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. In: Kayaalp SO ed. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Dokuzuncu baskı. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd Şti., 2000: 584-617.

172. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. J Intern Med 2014;275:1-11.

173. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010 Dec 23;363:2499-510.

174. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012;366:1287-97.

175. Rojas-Hernandez CM, Garcia DA. The noval oral anticoagulants. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:117-26.

176. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY-EXT investigators. Oral apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.

177. Hokusai-VTE investigators, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus varfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.

178. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-MEDY trial investigators. RE-SONATE trial investigators. Extended use of dabigatran, varfarin or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.

179. 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.

180. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003;24:73-91.

181. Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.

182. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817-22.

183. Wolfe MW, Lee RT, Feldstein ML, et al. Prognostic significance of right ventricular hypokinesis and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism. *Am Heart J* 1994;127: 1371-5.