

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



**Acil Serviste Trombolitik Tedavi Uygulanan
Pulmoner Emboli Hastalarının
Geriye Yönelik
Analizi**

Dr. Hamza ÇILDIR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2019

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



Acil Serviste Trombolitik Tedavi Uygulanan Pulmoner Emboli Hastalarının Geriye Yönelik Analizi

Dr. Hamza ÇILDIR

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ersin AKSAY

İZMİR 2019

TEŞEKKÜRLER

Beni ben yapan, öğrenciliğimden uzmanlığıma kadar her aşamada yanımda olup destek veren, diğer yarım, yol arkadaşım, sevdiğim kadına, Deniz ARGÜZ ÇILDIR'a;

Dünyaya geleceğini öğrendiğim andan itibaren hayata bakış açımın değişmesini ve içimin huzurla kaplanmasını sağlayan müstakbel kızıma;

Hayatımın her anında yanımda hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime;

Tez danışmanım olması nedeniyle bana katlanmasının ötesinde tüm asistanlığım boyunca her kapısını çaldığımda bilgisini ve desteğini esirgemeyen, mesleğime katkısı ölçülemeyecek düzeyde olan değerli bilim insanı Sn. Prof. Dr. Ersin AKSAY'a;

Mesleki tecrübesi ile bizlere yol gösteren, ikili iletişimin ne kadar önemli olduğunu öğrendiğim Sn. Prof. Dr. Gürkan ERSOY'a;

Hoca eli ile yapılmış bir çay ile nöbetin tüm stresinin bitebileceğini ispatlayan, spor aşkı ve hayat doluluğu ile bizlere örnek olan Sn. Prof. Dr. Sedat YANTURALI'ya;

Tez sürecimde de asistanlık sürecimde olduğu gibi büyük katkısı olan, acil servisteki hasta yaklaşımına, hem anne hem de akademisyen olmasına, bizlere kızsız bile asla kıyamamasına hayranlık duyduğum Sn. Doç. Dr. Neşe ÇOLAK ORAY'a;

Hastalarına, mesleğine ve bilime olan aşkı, bitmek bilmeyen çalışma enerjisi, bizlere hoca olmaktan öte abla oluşu, her an kapısını çalabilecek olmanın verdiği huzur ile asistanlığımın ilk gününden son gününe katkıda bulunan Sn. Doç. Dr. Başak BAYRAM'a;

Duruşu ve bilgisi ile bizlere sürekli örnek olan, bilimin her zaman savunucusu olan ve gerçek bir acilci nasıl olmalıdır sorusunun cevabı olan Sn. Dr. Öğr. Gör. Rıdvan ATILLA'ya;

Tez sürecimde gerek mesleki deneyimini gerekse bilimsel kaynaklarını benimle paylaşan Sn. Prof. Dr. Can SEVİNÇ'e;

Her başım sıkıştığında yanımda olan, konuşmadan bile dertleşebilecek kadar yakınım olan, akademik tüm çalışmalarımdaya olduğu gibi hayatımın her anına büyük katkısı olan, çalışkanlığı ile 'işte bu benim dostum' diye gururlanmamı sağlayan Dr. Emre ŞANCI'ya;

Asistanlık sürecinin zorlu halden keyifli hale gelmesinde katkıları olan eş kıdemlerim Dr. Necati AKKAYA, Dr. Osman TARSUS, Dr. Barış GÜÇYETMEZ, Dr. Buğra ALTINSOY, Dr. Mehmet UYAR, Dr. İbrahim BİLGİN, Dr. Feride Fulya COŞKUN'a;

Acil serviste omuz omuza çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Acil servisin tüm yükünü bizimle beraber omuzlayan ve acil ruhunun ekip çalışması olduğunu gösteren hemşire, paramedik, sekreter ve personel ekibine;

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, hayatıma olan dokunuşları için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
KISALTMALAR.....	IV
TABLO/ŞEKİL/GRAFİK DİZİNİ.....	VI
1.ÖZET	1
2.SUMMARY	3
3.GİRİŞ VE AMAÇ	5
4.GENEL BİLGİLER	6
4.1.Pulmoner Emboli Tanımı	6
4.2.Epidemiyoloji	6
4.3.Predizpozan Faktörler.....	7
4.4.Patofizyoloji	7
4.5.Klinik Sınıflandırma.....	9
4.6.Klinik Değerlendirme.....	9
4.7.Semptom ve Bulgular	9
4.8.Klinik Olasılık Skorlamalar.....	11
4.9.Laboratuvar Testler ve Görüntüleme Yöntemler	14
4.9.1.Arter Kan Gazı.....	14
4.9.2.D-dimer.....	15
4.9.3.Biyokimyasal Belirteçler	15
4.9.4.Kardiyak Troponinler	15
4.9.5.Natriüretik Peptidler	16
4.9.6.Elektrokardiyogram	16
4.9.7.Akciğer Grafisi	17
4.9.8.Ventilasyon/ Perfüzyon Sintigrafisi.....	17
4.9.9.Pulmoner Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi	19
4.9.10.Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi	19
4.9.11.Manyetik Rezonans Görüntüleme	20
4.9.12.Pulmoner Anjiyografi	20
4.9.13.Ekokardiyografi	21
4.9.14.Konvansiyonel Venografi	21

4.10.Tanısal Yaklaşım	22
4.10.1.Acil Servise Ayaktan Başvuran Stabil Hasta.....	22
4.10.1.1.İlk Aşama	22
4.10.1.2.İkinci Aşama	23
4.10.1.2.1.Multi-dedektörlü BT Anjiyografi.....	24
4.10.1.2.2.Alt Ekstremitte Doppler Ultrasonografi	25
4.10.1.2.3.Ventilasyon/ Perfüzyon Sintigrafisi	25
4.10.2.Hastanede Yatan Hasta	27
4.10.3.Masif Pulmoner Emboli Şüpheli Hasta	27
4.11.Risk Değerlendirilmesi	28
4.11.1.Stabil Hastalarda Prognostik Faktörler	28
4.11.1.1.Yüksek Riskli Hastalar	29
4.11.1.2.Orta Riskli Hastalar.....	29
4.11.1.3.Düşük Riskli Hastalar	30
4.11.2.Sağ Ventrikül Disfonksiyonu	30
4.11.3.Kardiyak Biyobelirteçler	31
4.11.4.Kombine Değerlendirme	31
4.11.5.Prognostik Değerlendirme	31
4.12.Tedavi Yaklaşımı	32
4.12.1.Erken Taburculuk ve Evde Tedavi	36
4.12.2.Rastlantısal ve İzole Subsegmental Pulmoner Embolide Tedavi	36
4.12.3.Genel Destek Tedavisi.....	37
4.12.3.1.Solunum Desteği.....	37
4.12.3.2.Sıvı Tedavisi	38
4.12.3.3.Vazopressörler	38
4.12.3.4.Pulmoner Arter Vazodilatatörleri.....	38
4.12.4.Fibrinolitik Tedavi	39
4.12.4.1.Endikasyonlar	39
4.12.4.2.Fibrinolitik İlaçlar	40
4.12.4.3.Kontrendikasyonlar.....	41
4.12.4.4.Kanama Komplikasyonları	42
4.12.4.5.Submasif Pulmoner Embolide Fibrinolitik Tedavi	43
4.12.4.6.Azaltılmış Doz Alteplaz Tedavisi.....	43

5.GEREÇ VE YÖNTEM	45
6.BULGULAR	47
6.1.Demografik ve Klinik Veriler	47
6.2.Tanısal Süreçler	47
6.3.Klinik ve Laboratuvar Bulguları	47
6.4.Fibrinolitik Tedavi İle İlgili Veriler	50
6.5.Fibrinolitik Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi.....	51
6.6.Fibrinolitik Tedavi Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi.....	54
6.7.Kontrendikasyonu Olup Fibrinolitik Tedavi Verilen Hastalar	56
6.8.Sonlanım.....	57
7.TARTIŞMA.....	61
8.KISITLILIKLAR.....	68
9.SONUÇ	69
10.KAYNAKLAR.....	70
11.EKLER	75
11.1.Çalışma Veri Formu	75
11.2.Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Başhekimlik Onayı.....	76
11.3.Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı.....	77
11.4. Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı (güncellemesi).....	79

KISALTMALAR

PE: Pulmoner Emboli

ESC: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (European Society of Cardiology)

EKG: Elektrokardiyografi

DVT: Derin Ven Trombozu

VTE: Venöz Tromboemboli

BT: Bilgisayarlı Tomografi

RV: Sağ Ventrikül

PAB: Pulmoner Arter Basıncı

PVD: Pulmoner Vasküler Direnç

RBBB: Sağ Dal Bloğu

EKO: Ekokardiyografi

PERC: Pulmoner Embolizm Dışlama Kriterleri (Pulmonary Embolus Rule-Out Criteria)

PESI: Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (Pulmonary Embolus Severity Index)

sPESI: Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddet Endeksi (simplified Pulmonary Embolus Severity Index)

PAAC: Posterior Anterior Akciğer Grafisi

cTnT, I: Kardiyak Troponin T, I

BNP: Beyin Natriüretik Peptid

NT-pro BNP: N-Terminal Pro Beyin Natriüretik Peptid

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

ABY: Akut Böbrek Yetmezliği

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

V/Q: Ventilasyon / Perfüzyon Sintigrafisi

PIOPED: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis

SPECT: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (Single Photon Emission Computerized Tomography)

MD-BT: Multipl Dedektörlü-Bilgisayarlı Tomografi

KUS: Kompresyon Ultrasonografi

USG: Ultrasonografi

MR: Manyetik Rezonan

TTE: Transtorasik Ekokardiyografi

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

SH: Standart Heparin

rt-PA: Rekombinan Doku Plazminojen Aktivatörü

INR: Uluslararası Normalize Edilmiş Oran (International Normalized Ratio)

aPTZ: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ICOPER: Uluslararası Pulmoner Emboli Kayıt Kooperatifi (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry)

DEÜTFH: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

AF: Atrial Fibrilasyon

KPR: Kardiyo Pulmoner Resüsitasyon

SKB: Sistolik Kan Basıncı

TABLÖLAR

Tablo 1. Pulmoner Embolide Bulgular ve Semptomlar

Tablo 2. Pulmoner Emboli için Wells (Kanada) Skoruması

Tablo 3. Pulmoner Emboli için Modifiye Geneva Skoruması

Tablo 4. Pulmoner Embolizm Dışlama Kriterleri (PERC)

Tablo 5. Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi (PESI)

Tablo 6. Pulmoner Embolide EKG Bulguları

Tablo 7. Pulmoner Embolide Akciğer Grafisi Bulgular

Tablo 8. Stabil Hastada Prognostik Faktörler

Tablo 9. Pulmoner Embolide Erken Mortalite Sınıflaması

Tablo 10. Masif Pulmoner Embolide Fibrinolitik Tedavi

Tablo 11. Pulmoner Embolide Fibrinolitik Tedavinin Kontrendikasyonları

Tablo 12. PESI Sınıflaması ile Pulmoner BT Anjiyografideki Tıkanıklık Yeri Karşılaştırılması

Tablo 13. Troponin I Ölçüm Sayısına Göre Median, IQR ve Eşik Değeri Geçen Hasta Yüzdesi

Tablo 14. PESI Sınıflamasına Göre Troponin Düzey Ortalamaları

Tablo 15. PESI Sınıflamasına Göre 30 Günlük Mortalite

Tablo 16. Alteplaz Uygulama Dozu ve Süresi

Tablo 17. 0.saat ve 4.saat Vital Bulgu Ortalamaları / Median Değerleri

Tablo 18. Hastaların Demografik Özellikleri, Fibrinolitik Uygulama Rejimleri, Tedavi Başlangıç ve 4. saatindeki Vital Bulguları

Tablo 19. Fibrinolitik Uygulamaya Bağlı Gelişen Komplikasyonlar, Girişimler ve Hasta Sonlanımları

Tablo 20. Fibrinolitik Tedavi Verilen Hastalarda Komplikasyonla İlişkili Olabilecek Faktörlerin Değerlendirilmesi

Tablo 21. Hastaların Takip Edildikleri Servis ve 30 Günlük Sonlanımları

Tablo 22. Mevcut Çalışmanın ve Literatürdeki Çalışmaların Karşılaştırılması-1

Tablo 23. Mevcut Çalışmanın ve Literatürdeki Çalışmaların Karşılaştırılması-2

ŞEKİLLER

Şekil 1. Pulmoner Emboli Hastasına Yaklaşım-1

Şekil 2. Pulmoner Emboli Hastasına Yaklaşım-2

Şekil 3. Masif Pulmoner Emboli Hastasına Yaklaşım

Şekil 4. Pulmoner Embolide Tedavi Yaklaşımı-1

Şekil 5. Pulmoner Embolide Tedavi Yaklaşımı-2

GRAFİKLER

Grafik 1. Pulmoner BT Anjiyografideki Tıkanıklık Yerine Göre D-dimer Düzey Ortalamaları

1. ÖZET

Acil Serviste Trombolitik Tedavi Uygulanan Pulmoner Emboli Hastalarının Geriye Yönelik Analizi

Dr. Hamza ÇILDIR, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Giriş ve Amaç

Pulmoner emboli (PE) hastane içi mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olmakla beraber tedavi edildiğinde bu oran oldukça azalır. Çalışmamızda acil serviste PE nedeniyle fibrinolitik tedavi uygulanmış hastalarda gelişen komplikasyonları belirlemeyi ve tedavinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Retrospektif kesitsel yaptığımız çalışmamıza etik kurul onayı alındıktan sonra, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne 01.01.2010 - 28.08.2018 tarihleri arasında başvuran ve PE tanısı ile fibrinolitik tedavi alan 18 yaş üstündeki hastalar dâhil edildi. Hastaların demografik özellikleri, kronik hastalıkları, pulmoner emboli için risk faktörleri, görüntüleme, Ekokardiyografi (EKO) ve laboratuvar sonuçları, semptomlarının ne zaman başladığı, acilde ve hastanede kalış süreleri, uygulanan fibrinolitik tedavi ve dozu, hemodinamik parametre takipleri (başvuru anındaki, tedavi başlama öncesi ve tedavi başladıktan sonraki 4.saat), gelişen komplikasyonlar ve uygulanan tedaviler değerlendirildi. Hastaların troponin değerleri, Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI) ve trombüsün yerleşim yeri ile ölüm oranları karşılaştırıldı.

Bulgular

Çalışmaya 79 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 69.3 ± 16.2 olup %60.8'i kadındı. Hastaların 65'inde (%82.3) ana pulmoner, 5'inde (%6.3) segmental veya subsegmental tıkanıklık saptandı. PESI skor ortalaması 136.3 ± 52.2 olarak hesaplandı.

Fibrinolitik tedavi olarak en sık (%63.6) Alteplaz 100 mg 2 saatlik infüzyon verildiği görüldü. Hastaların fibrinolitik tedavi başlama anındaki vital bulguları ile tedavinin 4. saatindeki vital bulguları değerlendirildiğinde sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve

solunum sayısı ortalamaları arasında fark yokken, tedavinin 4. saatinde nabız ortalamasının düştüğü (104 atım/dakika'ya karşı 93 atım/dakika, $p=0.0001$), oksijen satürasyonunun yükseldiği (%95'e karşı %96, $p=0.011$) görüldü. Tedavi sonrası 17 hastada (%21.5) komplikasyon geliştiği, 10'una ek müdahale gereksinimi olduğu görüldü. Komplikasyon ile ilişkili olabilecek faktörler (cinsiyet, hipotansiyon, yaş, trombosit sayısı, INR düzeyi, uygulanan alteplaz dozu) incelendi ancak istatistiksel fark saptanmadı. Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) sırasında fibrinolitik tedavi verilen 12 hastanın ikisinin hastane dışı arrest olduğu ve birinde sağ kalım sağlandığı görüldü. Altı hastanın KPR'ye yanıt vermediği, üç hastanın ise 30 gün içinde öldüğü görüldü.

Sonuç

Çalışmamızdaki hastaların %21.5'inde komplikasyon geliştiği görüldü. Cinsiyet, hipotansiyon, yaş, trombosit sayısı, INR düzeyi ve verilen fibrinolitik tedavi dozu gibi faktörler, kanamaya yol açma açısından bir risk faktörü olarak tespit edilememiştir. Fibrinolitik tedavi alan hastalarda tedavinin 4.saati sonunda sadece nabız ve oksijen satürasyonları üzerinde iyileşme saptadık, kan basıncı ve solunum sayısında herhangi bir düzelme tespit edemedik.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner emboli, fibrinolitik tedavi, komplikasyon, acil servis, tedavi etkinliği

2. SUMMARY

Retrospective Analysis of Pulmonary Embolism Patients treated with fibrinolytic therapy in the Emergency Department

Dr. Hamza ÇILDIR, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Izmir, Turkey.

Introduction and objective

Pulmonary embolism (PE) is one of the leading causes of in-hospital mortality, but this rate is reduced when treated. In our study, we aimed to determine the complications and evaluate the effectiveness of the treatment of fibrinolytic therapy for PE patients in emergency department (ED).

Materials and Methods

After the approval of the ethics committee, patients who were older than 18 years of age were enrolled in the ED of Dokuz Eylül University Hospital between 01.01.2010 and 28.08.2018 and received fibrinolytic therapy due to PE. Demographic characteristics of patients, chronic diseases, risk factors for pulmonary embolism, imaging, echocardiography (ECO) and laboratory results, symptoms' time of onset, duration of ED and hospitalization, applied fibrinolytic therapy type and dose, initial hemodynamic parameters and 4th hour of treatment, complications and treatment modalities were evaluated. The patients' troponin levels, pulmonary embolism intensity index (PESI) and thrombus location and mortality rates were compared.

Results

79 patients were included in the study. The mean age of the patients was 69.3 ± 16.2 and 60.8% were female. 65 patients (82.3%) had the main pulmonary arteria occlusion while 5 patients (6.3%) had segmental and subsegmental occlusion. PESI score was 136.3 ± 52.2 . 100 mg 2 hour infusion of Alteplaz was the most common fibrinolytic therapy type (63.6%). When initial vital signs and 4th hour of the treatment were evaluated, there was no difference between the mean of systolic blood pressure, diastolic blood pressure and respiratory rate, and the heart rate average was decreased at the 4th hour of treatment (104 beats / min versus 93

beats / min, $p = 0.0001$), oxygen saturation was increased (95% vs. 96%, $p = 0.011$). After the treatment, 17 patients (21.5%) developed complications and 10 required additional intervention. Factors related to complication (sex, hypotension, age, platelet count, INR level, administered subeplas dose) were examined but no statistical difference was found. Two of the 12 patients who underwent fibrinolytic therapy during cardiopulmonary resuscitation (CPR) had out-hospital arrest and only one survived. Six patients failed to recover with CPR and three patients died within 30 days.

Conclusion

Complications occurred in 21.5% of the patients in our study. Factors such as gender, hypotension, age, platelet count, INR level and given dose of fibrinolytic therapy could not be identified as a risk factor for bleeding. In patients receiving fibrinolytic therapy, only improvement found in heart rate and oxygen saturation at the end of 4th hour of treatment, and we could not detect any improvement in blood pressure and respiratory rate.

Keywords: Pulmonary embolism, fibrinolytic therapy, complication, emergency department, treatment effectiveness

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner emboli (PE), pulmoner arterde meydana gelen tıkanıklık olarak tanımlanır. Acil serviste nefes darlığı ayırıcı tanısında üzerinde en çok durulan hastalıklardan birisi olup, ani kardiyak arrestlerin etiyolojisinde ilk sıralarda yer aldığı bilinmektedir.⁽¹⁾ İnme ve miyokardiyal enfarktüstten sonra kardiyovasküler mortalitenin önde gelen nedenlerinden birisi olan PE, tüm hastane ölümlerinin %5-15'inden sorumludur. Tedavi edilmemiş hastalarda PE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e kadar düşer.⁽²⁻⁴⁾

PE'nin standart tedavisi anfraksiyone veya düşük molekül ağırlıklı heparinlerdir. Bununla beraber mortalite için yüksek riskli hastalara (hemodinamik olarak anstabil olanlar) intravenöz fibrinolitik tedavi verilmelidir (European Society of Cardiology, Pulmoner Embolizm Kılavuzu'na göre sınıf IIa, kanıt düzeyi B).⁽¹⁾ Bunun dışında hemodinamik stabilitesi olan hastalar içinde sağ ventrikül yüklenmesine ait muayene, elektrokardiyografi (EKG) ve görüntüleme bulgularına sahip hastalara fibrinolitik tedavi uygulanması konusunda güçlü deliller olmamakla birlikte acil tıp pratiği içinde bu hastalara sıklıkla fibrinolitik tedavi uygulanmaktadır. Bununla beraber acil servislerde PE hastalarına uygulanan fibrinolitik ilaçlara bağlı (özellikle hemodinamik olarak stabil olanlar hastalarda) komplikasyonları ve tedavi etkinliğini araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır.

Bizim çalışmamızın birincil amacı fibrinolitik tedavi uygulanmış hastalarda gelişen komplikasyonları belirlemek, ikincil amacımız ise fibrinolitik tedavinin etkinliğini değerlendirmektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1.Pulmoner Emboli Tanımı

PE, pulmoner damar yatağında tıkanıklık, sıklıkla %90'nın üzerinde derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonu olarak derin bacak venlerinden kaynaklanan trombüs veya trombüs parçasından kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarının tıkanmasına bağlı olarak gelişen, yaşamı tehdit eden akut, ama potansiyel olarak geri dönüşlü sağ ventrikül yetersizliğine yol açabilen bir tablodur. Mortalitesi ve morbiditesi yüksek olması ile beraber erken tedavinin son derece etkili olması nedeniyle erken tanı konulması çok önemlidir.⁽¹⁾ Akut PE, venöz tromboembolizmin en ciddi klinik tablosudur.

4.2.Epidemiyoloji

Belirgin olmayan bulgularla seyredebilmesi, hastaların asemptomatik seyredebilmesi, ilk hastane başvurusunun ani ölüm ile olabilmesi ve tanı konması zor bir hastalık olması nedeniyle PE'nin kesin epidemiyolojik verilerinin saptanması zordur.

Venöz tromboembolizm (VTE), yılda 10 milyon vaka ve ilişkili ciddi morbidite ve mortalite ile dünya çapında önemli bir hastalıktır. PE'nin gerçek insidansı bilinmemektedir, ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde hastanede yatan hastaların üçte birinin, yaklaşık olarak 600.000 hastanın VTE riski altında olduğu ve bu hastalıkla ilgili yılda 100.000 ölüm vakası tespit edildiği tahmin edilmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, teşhis edilen VTE insidansı 100.000'de 117'dir, ancak gerçek insidansın daha sık olması muhtemeldir, çünkü bu hastalıklar çoğu kez sadece otopside teşhis edilmekte veya hiç teşhis edilememektedir. PE insidansı 1993'te yaklaşık 100.000'de 23 iken bu oran 2012 yılında 100.000'de 65 olarak bulunmuştur. Aynı zaman dilimi içinde PE insidansındaki artışa rağmen, masif PE ve hastane mortalitesi insidansında azalma görülmüştür. Yaşlanan popülasyon ve artan ek hastalıklar nedeniyle PE ile ilişkili hastalıklar da artmaktadır. Ancak azalan mortalite karşısında artmış insidans, prevalansta gerçek bir değişiklik olmaktan ziyade tanı için daha hassas olan Bilgisayarlı Tomografi (BT) anjiyografi gibi görüntüleme tekniklerinin kullanımı ile ilişkili olabilir.⁽⁵⁾ PE, Avrupa'da da mortalite, morbidite ve hastane yatışlarının en sık nedenlerinden birisi olarak bildirilmektedir.⁽¹⁾ Ülkemizde ki insidans ise yeterli veri olmadığı için bilinmemektedir.

Venöz tromboembolizm riski, yaş ilerledikçe artar. 40 yaş üzerindeki hastalarda gençlere kıyasla artmış risk mevcuttur ve sonraki her dekat için risk iki kat artmaktadır⁽¹⁾ ve

80 yaşından sonra, 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir.^(4,6,7) Hamilelik ve oral kontraseptifler sebebiyle doğurgan yaş grubundaki kadınlarda daha sık rastlandığına dair bulgular mevcutken, genel olarak her iki cinsiyette eşit görülmektedir.^(4,8) VTE'nin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve özellikle kış aylarında ortaya çıktığı görülmektedir.⁽⁹⁾ VTE hastalarının ailelerinde de VTE insidansı yüksektir ve kardeşlerde risk yaklaşık 3 kat fazladır.⁽¹⁰⁾

Tedavi edilmemiş hastalarda PE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e kadar düşer.⁽⁴⁾ Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner ek hastalık ve ileri yaş ile doğrusal olarak ilişkilidir.^(4,11) VTE hastalarının %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülebilir.^(4,12) Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır.⁽¹³⁾ İdiyopatik hastalarda, kanser ve kalıtsal trombofili hastalarında nüks oranları daha yüksektir.^(4,14) Antikoagülan tedavi tamamlandıktan sonra kontrollerde d-dimer seviyeleri yüksek seyreden hastalarda nüks oranı yüksek bulunmuştur.⁽⁴⁾

4.3.Predispozan Faktörler

Hiçbir risk faktörü olmadan da VTE gelişebilirken genetik ve çevresel faktörler gibi geniş bir yelpazeden oluşan predispozan faktörler belirlenmiştir. Kalıcı veya geçici risk faktörlerinin olması ise antikoagülan tedavi süresini etkiler.⁽¹⁾

Majör travma, cerrahi, alt ekstremitte kırıkları ile eklem replasmanı ve spinal kord yaralanması VTE için güçlü risk faktörleridir.⁽¹⁵⁾

Kanser yüksek risk faktörlerindendir. Özellikle hematolojik maligniteler, akciğer kanseri, Gastrointestinal sistem (GIS) kanserleri, pankreas kanseri ve beyin kanserleri en yüksek riskli kanser tipleridir.⁽¹⁶⁾

Oral kontraseptif kullanımı doğurganlık çağındaki kadınlarda VTE için en sık risk faktörüdür.⁽¹⁷⁾ Gebelikteki anne ölümlerinin en önemli nedeni VTE'dir.⁽¹⁸⁾ Sigara, obezite, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve diyabet gibi yaygın risk faktörleri ile birliktelik sıklığıdır.⁽¹⁹⁾

Hastaların %30'unda ise hiçbir risk faktörü olmadan PE tespit edilmiştir.⁽²⁰⁾

4.4.Patofizyoloji

Hem kan dolaşımı hem de gaz değişimi akut PE tarafından etkilenmektedir. Ciddi PE ise basınç yüklenmesi nedeniyle sağ ventrikül (RV) yetmezliği oluşturup ölüm nedeni

olabilmektedir.⁽¹⁾ Pulmoner arter basıncı (PAB), pulmoner arter yatağının toplamının %30-50'den daha fazla tromboemboli ile tıkanması durumunda artış göstermektedir.⁽²¹⁾

Pulmoner arter yatağındaki tıkanıklık ve vazokonstriksiyon pulmoner vasküler direnç artışına ve arterial kompliansta azalmaya neden olur.⁽²²⁾ Pulmoner vasküler dirençteki (PVD) bu artış, RV miyokardının kasılma özelliklerinin değişmesine ve RV dilatasyonuna neden olmaktadır. RV basıncında ve hacmindeki artış miyosit geriliminde artışına neden olup, nörohumoral sistemi aktive ederek, RV kasılma süresini uzatmaktadır. Kompansatuar mekanizmalar PAB'ı arttırarak, sistemik kan basıncının geçici olarak normal olmasını sistemik vazokonstriksiyonla sağlamaktadır. Ancak PAB 40 mmHg'nin üzerine çıktığında bu adaptasyon bozulmaya başlamakta ve RV pompa fonksiyonu sınırlanmaktadır.⁽²³⁾ RV kasılma süresinin uzaması erken diastolik fazda interventriküler septumun sol ventriküle doğru bombeleşmesine yol açmaktadır.⁽²⁴⁾ Bu desenkronizasyon sağ dal bloğu (RBBB) gelişmesine sebep olabilmektedir. Bunun sonucunda sol ventrikül erken diastolik dolumu azalarak, kardiyak outputun azalmasına, sistolik kan basıncının (SKB) azalmasına ve nihai olarak hemodinamik anstabiliteye neden olmaktadır.⁽²⁵⁾

PE, nörohumoral aktivasyona bağlı olarak hem RV duvar gerginliğinde artışa hem de dolaşım şokuna neden olabilir. Ventriküler trombüs varlığında ise inflamatuvar hücreler miyokardite neden olmaktadır. PE kaynaklı miyokarditteki yüksek epinefrin düzeyleri mortaliteye katkıda bulunabilir.⁽²⁶⁾ RV iskemisinin PE'nin akut fazında fizyopatolojik olarak önemli olduğunu yükselen biyomarkerlar göstermektedir.⁽²⁷⁾

PE'de solunum yetmezliği genellikle hemodinaminin bozulmasına bağlı olarak gelişmektedir.⁽²⁸⁾ Kardiyak outputtaki düşüklük, venöz kanda desatürasyona neden olmaktadır. Tıkalı damarlarda azalmış olan kan akımı ve tıkalı olmayan kapiller yataktaki artmış olan kan akımı nedeniyle ventilasyon-perfüzyon bozukluğu gelişmektedir.

Hastaların 1/3'ünün ekokardiyografisinde (EKO) patent foramen ovale' ye bağlı sağdan sola şant bulunabilir. Bu sağ ve sol atrium arasındaki basınç gradientinin tersine dönmesine ve şiddetli hipoksiye neden olup, paradoksal emboli ve inme riskini artırmaktadır.⁽²⁹⁾ Küçük distal emboliler ise genellikle hafif olan hemoptizi, plevrit ve plevral efüzyon ile sonuçlanan alveoler kanama alanları yaratabilmektedir. Bu tablo 'pulmoner enfarktüs' olarak bilinmekte ve bilinen kardiyopulmoner hastalığı olmayanlarda gaz değişimini hafif olarak etkilemektedir.⁽¹⁾

4.5.Klinik Sınıflandırma

Klinik sınıflandırma, hastane içi ya da 30 günlük erken dönem mortalite riskini belirlemenin yanı sıra, tanı ve tedavi stratejileri oluşturmak için kullanılmaktadır. 2014 ESC kılavuzuna göre yüksek riskli PE ve yüksek riskli olmayan PE olarak ikiye ayrılarak sınıflandırılmaktadır. Hipotansiyon ve şok bulguları yoksa yüksek riskli olmayan PE, eğer hipovolemi, sepsis, yeni gelişen aritminin olmadığı hipotansiyon (SKB <90 mmHg veya 15 dakika boyunca SKB $\geq$ 40 mmHg düşüş) ve şok bulguları varsa yüksek riskli PE olarak sınıflandırılmaktadır.⁽¹⁾ 2015' de yayınlanan Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporunda ise PE klinik tabloları; masif (yüksek riskli), submasif (orta riskli) ve nonmasif (düşük riskli) olarak sınıflandırılmaktadır. Rapora göre masif PE'de, hipotansiyon-şok veya kardiyopulmoner arrest'in eşlik ettiği, akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur. Bu nedenle senkop geçiren, ağır hipoksemisi olan, kardiyak arrest geçiren, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalar; masif PE açısından değerlendirilmelidir. Submasif PE'de, normal sistemik kan basıncı olmasına karşılık, EKO'da sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) mevcuttur. Non-masif PE'de ise, sistemik kan basıncı ve RV fonksiyonları normal olarak karşımıza çıkmaktadır.

4.6.Klinik Değerlendirme

PE'de tanı başlangıçtaki semptom ve bulguların yanında risk faktörlerinin varlığına dikkat edip kuşkulananmak ile konulur. Dispne ve taşikardi ile gelen, akciğer grafisi normal olan ve bu durumu açıklayabilecek başka bir hastalığı olmayan kişilerde PE düşünülmelidir.⁽³⁰⁾

4.7.Semptom ve Bulgular

Klinik bulgular nonspesifiktir, semptomsuz bir tablodan ani ölüme kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde yer alabilir. PE hastalarında dispne, takipne, taşikardi ve göğüs ağrısı gibi sık görülen semptom ve fizik muayene bulgularının yalnızca bu hastalığa özgü olmadığı bilinmelidir. Travma veya yoğun bakım hastalarında klinik tanı çok daha güç ve güvenilirmezdir. Ani gelişen dispne ile takipne, öyküsünde kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda, en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Plöretik göğüs ağrısı ise hastaların yarısından fazlasında bulunur. Dispne ve plöretik göğüs ağrısı bazen günler-haftalar içinde yavaşça gelişebilir. Hemoptizi ise hastaların %10'undan daha azında saptanmaktadır.

Klinik; embolinin büyüklüğüne, sayısına (tek/çoklu), lokalizasyonuna, enfarktüs gelişip gelişmemesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmasına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlıdır. PE'ye ilişkin başlıca semptom ve bulgular Tablo 1'de görülmektedir. Türkiye'deki çeşitli merkezlerin verilerini içeren bir analizde bazı semptom ve bulguların görülme sıklıkları; nefes darlığı (%50,7-81,5), batıcı göğüs ağrısı (%55,1- 84,8), hemoptizi (%14-58,8), çarpıntı (%10,1-50), öksürük (%31,9-78,4), takipne (%6,1-80), taşikardi (%10,1-50), ral (% 25,6-53,2), siyanoz (%4,1-38) ve DVT (%16,9-56,4) olarak kayda geçmiştir.^(4,31,32) Klinik semptom spektrumunun hastalığın şiddetine göre büyük farklılıklar gösterdiği bu analizde de ortaya konulmuştur.

Tablo 1. Pulmoner Embolide Bulgular ve Semptomlar

PE' de Klinik Bulgular ve Semptomlar	
Bulgular	Semptomlar
Ral	Dispne
DVT	Bacakta şişme, kızarıklık, ağrı
Ateş	Hemoptizi
3.veya 4. Kalp sesi	Batıcı göğüs ağrısı
Pulmoner 2. Seste şiddetlenme	Presenkop/senkop
Takipne (>20/dk)	Öksürük
Taşikardi (>100/dk)	Çarpıntı
Triküspit yetersizliği üfürümü	Anksiyete

PE: Pulmoner emboli
DVT: Derin ven trombozu
TY: Triküspit yetersizliği

Senkop, PE'de nadir görülmesine rağmen ağır derecede azalmış hemodinamik rezervin göstergesi olabileceği için önemli bir bulgudur, hastalarının %9-35'inde görülmektedir. Senkop geçirenlerde; hastane mortalitesi daha yüksektir, emboli daha çok pulmoner arterin ana dallarındadır.⁽¹⁾ Yaşlılarda senkop görülme sıklığı daha fazla iken yan ağrısı ve hemoptizi daha az görülmektedir.⁽³³⁾ Asemptomatik PE oranı ise kanser hastalarında yüksek bulunmuştur.⁽³⁴⁾

Nedeni açıklanamayan ani başlangıçlı dispne, takipne ve taşikardi atakları ile başvuran hastalar, PE hastalarının yaklaşık %25-30'unu oluştururlar; bu hastalarda büyük bir trombüs akciğerlere ulaşır, ana pulmoner arter veya lobar dalların bifurkasyonlarına yerleşir

hemodinamik bozukluğa neden olur. Substernal baskı hissi ve anksiyete bu hastalarda vardır. PE hastalarının %60-70'inde ise daha küçük trombüsler, daha periferik ve küçük pulmoner arterlere ulaşarak, pariyetal plevrayı etkileyen inflamatuvar yanıtı başlatıp, plöretik göğüs ağrısına ve plevral sıvıya neden olabilirler. Periferik tıkanmalarda %10 civarında enfarktüs gelişme olasılığı vardır. Kardiyopulmoner hastalığa ait damar problemleri olanlarda, enfarktüs gelişimi kolaylaşır. Hemoptizi bu hastalarda daha sıktır. Santral damarların tıkanmalarında ise dispne ve hipoksemi bulguları daha ön plandadır. Pulmoner damar yatağındaki %50 ve daha fazla tıkanıklık, ani başlayan dispne ile birlikte hipotansiyon ve/veya şok tablosu geliştirebilir. Tıkanma genellikle bilateraldir. Siyanoz, apati, oligüri, mental konfüzyon, ciddi takipne, taşikardi ve hipotansiyon gözlenir. Hipotansiyon SKB ≤ 90 mmHg olması veya bazal seviyesinden ≥ 40 mmHg düşüş olması, 15 dakika sürmesi ve hipotansiyonun aritmi, hipovolemi, sepsis gibi nedenlere bağlı olmaması şeklinde tanımlanmaktadır. Pulmoner 2. ses sertleşmesi, sağ ventriküler S3, venöz dolgunluk ve sternumun sol kenarı boyunca triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm duyulabilir.

4.8.Klinik Olasılık Skorlamalar

PE'den şüphelenilen hastaların semptom, bulgu ve mevcut olan risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak “düşük, orta ve yüksek olasılıklı” olarak sınıflanmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yararlıdır. D-dimer ve klinik skorlamanın birlikte kullanılması ise PE'den şüphelenilen hastaların yaklaşık %30'unda görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç olmadan tanının dışlanması sağlar.⁽³⁵⁾

Wells (Kanada) skorlaması ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması, yaygın olarak kullanılan, geçerliliği ispatlanmış skorlama yöntemleridir.⁽³⁶⁻³⁸⁾ Bu skorlamalar ile hastalar; düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak sınıflandırılırlar. Wells skorlama sonucunun “PE olası” ve “PE olası değil” olarak iki basamaklı sınıflandırılması ise değerlendirmeyi kolaylaştırmaktadır. PE şüpheli normotansif hastalarda, negatif D-dimer ve düşük-orta klinik olasılık saptanıp tedavisiz bırakılan hastalarda, 3 ay içinde PE insidansının %0,14 olduğu görülmüş.⁽³⁹⁾

Tablo 2. Pulmoner Emboli için Wells (Kanada) Skorlaması

Wells (Kanada) PE Klinik Tahmin Skorlaması	
Bulgu	Puan
DVT klinik bulguları	3
PE dışı tanı olasılığının düşük olması	3
Kalp hızı >100/dk	1,5
İmmobilizasyon (≥3 gün) veya son 4 gün içerisinde cerrahi	1,5
Öyküde DVT/PE	1,5
Hemoptizi	1
Malignite	1
Üç katmanlı model: <2,0 puan: Düşük olasılık 2,0-6,0 puan: Orta olasılık >6,0 puan: Yüksek olasılık İki katmanlı model: ≤4 puan: PE olası değil >4 puan: PE olası	

Cenevre (Geneva) skorlamasının prospektif olarak, sadece ayaktan gelen hastalarda geçerliliği kanıtlanmıştır ve bu yüzden yatan hastalarda Wells skorlamasının kullanılması önerilmektedir.⁽³⁸⁾ Wells ve Modifiye Geneva klinik skorlamaları cerrahi hastalar hariç tutulduğunda, malignite, kronik kardiyopulmoner ek hastalığı bulunanlar ve 75 yaş üzerindeki hastalarda etkin bir şekilde kullanılabilir.⁽⁴⁰⁾

Tablo 3. Pulmoner Emboli için Modifiye Geneva (Cenevre) Skorlaması

Modifiye Geneva (Cenevre) Skorlaması	
Bulgu	Puan
Kalp hızı: > 95/dk	5
Kalp hızı: 75-94/dk	3
DVT veya PE öyküsü	3
Aktif malignite	2
Hemoptizi	2
>65 yaş	1
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem/şişlik	4
0-3 puan: Düşük olasılık 4-10 puan: Orta olasılık ≥11 puan: Yüksek olasılık 0-5 puan: PE olası değil ≥6 puan: PE olası	

Her iki yöntemde yeterince doğrulanmıştır. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın düşük olasılıklı gruptaki hastaların %10'unda, orta olasılıklı gruptaki hastaların %30'unda ve yüksek olasılıklı gruptaki hastaların %65'inde PE tanısı doğrulanmıştır. Ancak her iki yönteminde basitleştirilmiş versiyonlarında, PE olasılığı olmayan kategorideki hastaların %12'sinde PE tespit edilmiştir.⁽³⁸⁾

PERC (The Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria/Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri) ise d-dimer'in aşırı kullanımı sonrası PE için kullanılan gereksiz testleri azaltmak amacıyla Kline ve arkadaşları (2008) tarafından geliştirilmiştir. PERC kriterlerinin hiçbirini karşılamayan hastada PE olasılığı çok düşüktür ve ileri tetkik gerekli değildir.

Tablo 4. Pulmoner Embolizm Dışlama Kriterleri (PERC)

The Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria (PERC)
Yaş <50
Kalp hızı <100/dk
Oksijen saturasyonu %95
Hemoptizi
Östrojen kullanımı
DVT ya da PE öyküsü
Tek tarafta bacak şişliği
Son 4 haftada geçirilmiş cerrahi ya da hastaneye yatışı gerektiren travma öyküsü

Bu üç skorlama yöntemini karşılaştıran Arslan ve arkadaşlarının (2012) yapmış oldukları çalışmada Wells skorlama yönteminin acil serviste daha kullanışlı olduğunu ortaya koymuştur. Bu skorlama yöntemleri ile PE tanısında ve ayırıcı tanısında gereksiz tetkiklerden kaçınılmaktadır. PERC, Wells Skoru ve modifiye Geneva skoru tanıda yardımcıdır. Prognoz belirlemede ise Pulmonary Embolism Severity Index (Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi [PESI]) kullanılmaktadır.⁽⁴¹⁾

Tablo 5. Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi (PESI)

Orijinal ve Basitleştirilmiş Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi (PESI)		
	Orijinal PESI	Basitleştirilmiş PESI
Yaş	...	1 (Yaş>80)
Erkek cinsiyet	+10	
Malignite öyküsü	+30	1
Kalp yetmezliği öyküsü	+10	1
Kronik akciğer hastalık öyküsü	+10	
Kalp hızı ≥ 110 /dk	+20	1
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg	+30	1
Solunum hızı ≥ 30 /dk	+20	
Vücut ısı $< 36^{\circ}\text{C}$	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
Arteriyel O_2 saturasyonu $\leq \%90$	+20	1
PESI		sPESI
Düşük risk	Yüksek risk	
Sınıf 1: ≤ 65	Sınıf 3: 86-105	Düşük risk: 0
Sınıf 2: 66-85	Sınıf 4: 106-125	Yüksek risk: ≥ 1
	Sınıf 5: > 125	

4.9.Laboratuvar Testler ve Görüntüleme Yöntemleri

PE tanısının konulmasında en önemli basamak hastalıktan şüphelenmek, risk faktörlerini sorgulamak ve alternatif tanıları dışlamaktır. Klinik ve fizik muayene bulgularının özgün olmayışı tanıyı zorlaştırır. Kesin tanı için yeterli olmasa da EKG, biyokimyasal incelemeler, posterior anterior akciğer grafisi (PAAC) ve arter kan gazının diğer nedenlerin dışlanması katkıları büyüktür.

4.9.1.Arter Kan Gazı

PE'li hastalarda genellikle başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz vardır.⁽⁴⁾ Hastaların alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir ancak yine de % 20'sinde arter kan gazı ve gradiyent normal saptanabilir. %95 ve üzerinde arteriyel oksijen saturasyonu olan hastalardaki mortalite hipoksemik hastalara göre daha düşüktür.⁽⁴⁾

4.9.2.D-dimer

D-dimer endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşan trombüsü parçalayıp ortaya çıkardığı fibrin yıkım ürünüdür.⁽⁴³⁾ D-Dimer'in duyarlılığı ve negatif prediktif değeri yüksek olmakla birlikte özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri düşüktür.⁽⁴⁴⁾ D-dimer düzeyi cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır enfeksiyonlar, sistemik lupus eritematozus ve gebelik gibi çeşitli durumlarda da yükselebilir. Kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülebilmekteyken kantitatif d-dimer ölçümlerinin duyarlılığı belirgin şekilde daha yüksektir.⁽⁴⁾ Kantitatif ölçümler ELISA ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) yöntemler ile, kalitatif ölçümler ise mikrolateks, "Red cell" aglütinasyon (SimpliRED) ve klasik Lateks aglütinasyon testi ile ölçülmektedir.⁽⁴⁾ Klasik lateks aglütinasyon testi ve Red cell aglütinasyon testi (SimpliRED) en az duyarlı, ELISA ve turbidimetrik test ise en duyarlı olan testlerdir.⁽⁴⁾ Eşik değeri 500 µg/L'dir. D-Dimer negatifliği ek hastalığı olmayan, klinik olasılığı düşük ve orta olan hastalarda, PE'nin dışlanması için kullanılabilir.^(4,39,45) Klinik olasılık ve d-dimer birlikte değerlendirildiğinde, tanı için ileri işlemler %30 oranında azaltılabilir.⁽⁴⁶⁾ Klinik riski yüksek olan hastalarda d-dimer düzeyi ile PE dışlanamaz, bu sebeple masif PE'de d-dimer tanıya yönelik kullanılamaz. Hastanede yatan, yaşlı ve ek hastalığı olanlarda d-dimer testinin güvenilirliği düşüktür. Yaşa göre d-dimer testinin özgüllüğü değişmektedir. 50 yaş altındaki hastalarda özgüllük %49-67, 80 yaş ve üzeri hastalarda %0-18'dir.⁽⁴⁷⁾ 50 yaş üzeri hastalarda d-dimer eşik değerleri yaşıya göre düzeltilmelidir. Düzeltme "yaş x 10 µg/L" formülü ile yapılır.⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾

4.9.3.Biyokimyasal Belirteçler

PE hastalarında özgün olmamakla birlikte lökositoz, serum laktat dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzey artışı ile sedimantasyon hızında artış saptanabilmektedir. Prokalsitonin ise, pnömoni ve PE ayırıcı tanısında kullanılabilir.⁽⁵¹⁾

4.9.4.Kardiyak Troponinler

Kardiyak troponin T ve I (cTnT, I) kardiyak kaslara spesifik enzimlerdir. Masif PE'ye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen RV dilatasyonu, RV'ün oksijen gereksinimini artırmaktadır. Aynı zamanda sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta RV kaslarında mikroenfarktüsler oluşturup bu alanlardan troponin salınımını artırır. Artmış serum troponin

düzeyi RV disfonksiyonunu göstermektedir.⁽⁴⁾ Kardiyak troponin salınması 6-12 saat kadar gecikebilmektedirken PE'ye bağlı serum troponin artışı, 40 saat içinde normale döner. cTnT'nin artmış olması erken mortalite ile ilişkilidir.^(4,52,53)

4.9.5.Natriüretik Peptidler

Beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP), yüksek ventrikül dolma basıncı olduğunda ventrikül kaslarından salınmaktadırlar. RV kas liflerinde gerilme ve miyokardiyal hipoksemi oluştuğunda, salgılanan BNP miktarı artabilir.^(4,53) BNP yüksekliğinin, RV disfonksiyonu ve erken mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur.⁽⁴⁾ Troponin, BNP ve NT-proBNP ölçümleri, prognostik değerlendirme amacıyla masif ve submasif PE hastalarının nonmasif PE hastalarından ayırt edilmesinde yararlı olmakla birlikte kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesi, sepsis, akut böbrek yetmezliği (ABY), travma, rabdomiyoliz ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) gibi durumlarda da yükselebildikleri unutulmamalıdır.⁽³⁾

4.9.6.Elektrokardiyogram (EKG)

Masif olmayan PE hastalarında EKG bulguları genellikle normaldir. Submasif ve masif PE hastalarında, akut RV yüklenmesi ve iskemiye bağlı EKG bulgularına rastlanmaktadır. EKG, PE için özgün olmamakla beraber miyokard enfarktüsü, perikardit gibi ayırıcı tanıları açısından yardımcıdır.⁽⁴²⁾ Olası EKG bulguları tabloda verilmiştir. Nonmasif PE hastalarında ise EKG genellikle normaldir.

Tablo 6. Pulmoner Embolide EKG Bulguları**PE'li Hastada Olası EKG Bulguları**

Sinüs taşikardisi

S₁Q₃T₃ (Akut kor pulmonale paterni)

DIII ve aVF' de Q dalgası

V1' de QR

Sağ aks sapması

Sağ ventrikül yüklenme bulguları

- V1-V3 ya da V4'e kadar T negatifleşmesi
- V5' de S dalgası
- Sağ dal bloğu
- V4-6' da ST çökmesi
- V1, aVR ve DIII' de ST yükselmesi

4.9.7.Akciğer Grafisi

Posterior anterior akciğer grafisinin (PAAC) normal olması PE tanısını dışlamaz, nitekim kardiyopulmoner hastalığı bulunmayıp PAAC normal olan PE tanılı hastaların oranı %20-40'dır. PE'ye özgün olmamakla beraber akciğer grafisinde görülebilecek bulgular tabloda verilmiştir.⁽⁴⁾

Tablo 7. Pulmoner Embolide Akciğer Grafisi Bulguları**PE'li Hastada Olası Akciğer Grafisi Bulguları**

Çizgisel (subsegmental) atelektazi

Hampton hörgücü (plevral tabanlı opasite)

Plevra sıvısı

Diafragma yükselmesi

Pulmoner arter genişlemesi

Ani damar kesilmesi

Sağ ventrikül belirginleşmesi

Westermark işareti (lokal damarlanma azalışı)

4.9.8.Ventilasyon/ Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi

Önceleri kullanımı çok yaygın olmasına karşın BT anjiyografi sonrası, daha az sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Sintigrafisi, BT anjiyografi bulunmayan hastanelerde, klinik

olasılığın yüksek olduğu fakat BT anjiyografinin tanı koyamadığı (nondiyagnostik bulunduğu) durumlarda, kontrast madde alerjisi veya böbrek yetersizliği olan hastalarda alternatif tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlıdır ancak özgül değildir.⁽⁵⁴⁾ Perfüzyon defektleri amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vb.), plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma veya pulmoner damar problemlerine bağlı olabilir. Ventilasyon sintigrafisi bu gibi akut PE dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen ancak ventile olmayan anormal akciğer sahalarını göstererek perfüzyon sintigrafisinin özgüllüğünü arttırmaktadır. Yenilenmiş PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) kriterlerine göre sintigrafik değerlendirme ile hastalar yüksek olasılıklı, orta olasılıklı, düşük olasılıklı ve normal olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır.⁽⁵⁴⁾ Kardiyopulmoner hastalığı olmayan ve PAAC normal olan PE şüpheli hastalarda, çekilecek perfüzyon sintigrafisinin normal olması, PE tanısının dışlanması için yeterlidir.^(4,55) Sintigrafi bulguları normal olarak değerlendirilen PE şüpheli hastalarda PE riski %1'in altında bulunmuştur. PE şüphesi olan hastaların ise sadece %25'inde sintigrafi normal olarak bulunmuştur.⁽⁵⁶⁾ Tek başına orta, düşük olasılıklı (tanı koydurucu olmayan) V/Q sintigrafisi PE'yi dışlayamaz veya PE tanısını koyduramaz. Bu sebeple ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ile klinik skorlama birlikte değerlendirilmelidir. Düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PE'yi dışlar.⁽⁵⁵⁾ Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisinin pozitif prediktif (öngörücü) değeri, pulmoner anjiyografi ile karşılaştırmalı çalışmalarda %85 civarında bulunmuştur. PIOPED çalışmasında, yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılığı bulunan PE şüpheli hastalarda %96 oranında anjiyografi ile PE saptanmıştır.⁽⁵⁵⁾ Eskiden geçirilmiş PE öyküsü olan veya benzer eski sintigrafik bulguları olan hastalarda yüksek olasılıklı sintigrafi bulguları saptansa bile ya da bu hastalarda klinik düşük olasılıklı ise sintigrafi tanı koydurucu değildir.^(55,57) Alternatif bir görüntüleme yöntemine gereksinim vardır. PE sonrası endojen fibrinolitik aktivite sonucu, tıkalı damarlarda hızlı bir reperfüzyon başlamaktadır. Bu sebeple PE'den şüphelenildiğinde sintigrafi mümkün olduğu kadar erken (ideali ilk 24 saat içinde) çekilmelidir. V/Q sintigrafisinin yeni bir modalitesi olan tek-foton emisyon BT (SPECT) yöntemi ise; V/Q sintigrafisinden farklı olarak planar düzlem yerine, 3 boyutlu görüntü vermektedir. Cihaz hastanın etrafında 360° dönerek görüntüler oluşturur. PE tanısı için duyarlılığı %80-100, özgüllüğü %64-100 arasındadır.⁽⁵⁸⁾

4.9.9.Pulmoner Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi

Kontrastlı BT anjiyografi, pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmental düzeye kadar gösterebilmektedir. Santral/lober trombüsleri %97, segmental trombüsleri %68 ve subsegmental trombüsleri %25 oranında göstermektedir. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) BT'nin duyarlılığı artmaktadır.⁽⁵⁹⁾ Tek kesitli BT'de subsegmental trombüs saptanma sıklığı %4,7 iken, çok kesitlide %9,4'e kadar yükselmektedir.⁽⁶⁰⁾ Hareket artefaktları ya da pulmoner damarların eksik kontrastlanması nedeniyle teknik açıdan yetersiz (nondiyagnostik) BT anjiyografilerin oranı %5-8'dir.⁽⁴⁶⁾ Kontrastlı çekim olması nedeniyle kreatinin değerlerine dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezliği olan ve kreatinin klirensi 50 mL/dakikanın altında olan hastalarda bu yöntem kullanılmamalıdır. BT anjiyografi ile akciğer sintigrafisini karşılaştırıldığında BT anjiyografinin daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu görülmüştür.⁽⁴⁾ BT anjiyografinin vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesi ile sintigrafiye göre avantaj sağlamaktadır. BT anjiyografi sırasında çekilebilen BT venografi ile alt ekstremitte proksimal venleri incelenebilmektedir. BT venografide gonadların aldığı doz, BT aniyografide alınan dozun iki katıdır. BT venografi ile iliyak ven ve vena kava inferior görüntülenebilmektedir. PIOPED II çalışmasında multipl detektörlü BT (MD-BT)'nin PE tanısı için duyarlılığı %83 iken, BT venografi ile bu oranın %93'e yükseldiği belirtilmiştir. Ancak bu işlem ek kontrast madde verilmesine ve hastanın daha yüksek radyasyona maruz kalmasına neden olduğu için yarar-zarar oranı göz önüne alınmalıdır.⁽⁴⁶⁾ DVT öyküsü, semptom ve bulguları olan hastalarda kompresyon ultrasonografisi (KUS) ile tanı olasılığı yüksektir. Semptomatik olan bu hastalarda DVT araştırılmasında BT venografi yerine alt ekstremitte ultrasonografi (USG) incelemesi önerilmektedir.

4.9.10.Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi (USG)

PE genellikle alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanmaktadır.⁽⁴⁾ Klasik venografi kullanılarak yapılan çalışmalarda, PE olduğu kanıtlanmış hastalarda DVT'lerin yaklaşık %60'ı proksimalde, %20'si ise distal venlerde yer aldığı ve bu %20 hastanın yaklaşık yarısının asemptomatik olduğu görülmüştür.⁽⁴⁾ PE şüpheli hastada, alt ekstremitte USG'sinin pozitif bulunması halinde, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavini başlanabilmektedir. DVT araştırmak için en sık kullanılan teknikler alt ekstremitelerin venöz KUS ile iki yönlü ve renkli Doppler USG'sidir. KUS'un proksimal DVT için duyarlılığı

yaklaşık %95, özgüllüğü ise %98'dir. DVT ile ilgili klinik bulguların varlığında, KUS ile proksimal trombüsün tanı şansı yüksektir. USG'si tanısal olmayan, ancak PE kuşkusu olup kanıtlanamayan hastalarda, seri USG izlem (7 ve 14. günler) önerilmektedir. Tedavi edilmeyen distal trombüs, proksimale doğru büyüyeceği için USG'nin bir hafta sonra tekrarı, yöntemin tanı değerini arttırmaktadır.⁽⁴⁾ Distal ve proksimal derin venlerin kombine edilerek değerlendirildiği komplet KUS yöntemi ile başlangıçta DVT saptanmayan hastalarda seri USG gereksinimi azalmaktadır. Komplet KUS yöntemi ile DVT saptanmayan hastalara antikoagülan tedavi verilmesi önerilmemektedir.⁽⁶¹⁾ Rezidüel trombüsler nüks sıklığı ile ilişkilidir, bu nedenle sekonder profilaksi süresinin belirlenmesi amacıyla tedavi bitiminde USG ile rezidüel trombüslerin varlığının araştırılması faydalıdır.

4.9.11.Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme, pulmoner arterler içindeki trombüsün doğrudan görüntülenmesini sağlamaktadır. Görüntü elde etmek için gereken zaman kısadır, gadolinum kullanılarak anjiyografik görüntüleme yapılmaktadır. Renal bozukluğu veya kontrast maddeye karşı alerji öyküsü olan hastalarda, BT anjiyografiye alternatif olarak kullanılabilir. MR diğer tekniklerle görüntülemenin güç olacağı pelvis içi damarlardaki ve vena kava inferioradaki trombüslerin saptanması için de kullanılabilir. İyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeni ile gebelerde kullanılabilir. Görüntülemeye ki hareket artefaktlarının yarattığı sorunlar nedeniyle BT'den daha az kullanılmaktadır. Subsegmental pulmoner arterleri göstermede ise etkinliği düşüktür.⁽⁴⁾ Manyetik rezonans görüntülemenin teknik olarak %25 oranında yetersiz olduğu PIOPED III çalışmasında gösterilmiştir.⁽⁶²⁾

4.9.12.Pulmoner Anjiyografi

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, PE'de kesin tanı sağlayan, altın standart olarak kabul edilmektedir. Buna rağmen subsegmental arterlerdeki trombüsler için selektif pulmoner anjiyografi bile tanısal olamayabilir. Konvansiyonel anjiyografide mortalite oranı %0.5, majör morbidite oranı ise yaklaşık %1 olması nedeniyle mümkün olduğunca tercih edilmemelidir. Fibrinolitik uygulanacak hastalarda kanama riskini artırmaktadır. Yüksek klinik olasılıklı hastalarda noninvazif tanı yöntemleriyle PE tanısının dışlanamadığı durumlarda kullanılmaktadır. Ayrıca kateter ve cerrahi embolektomi öncesi, trombüs yaygınlığının gösterilmesi açısından da faydalıdır. Dijital subtraksiyon anjiyografi ise, daha hızlı ve rahat

bir çekim olanağı ile birlikte, periferik trombüslerin saptanmasında artış sağlamaktadır. Dijital anjiyografinin komplikasyonları nadirdir ancak pahalıdır ve deneyim gerektirmektedir.⁽⁴⁾

4.9.13.Ekokardiyografi (EKO)

PE hastalarının yaklaşık %30-40'ında RV disfonksiyonu bulunur. Transtorasik ekokardiyografi (TTE), masif/submasif PE'de oluşabilecek RV disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard enfarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde faydalıdır. RV dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, RV disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ atriyumda mobil trombüs varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale varlığı, PE'li hastaların EKO'larında gözlenebilmektedir.⁽⁶³⁾ Bu bulgular esas olarak masif PE'de gelişmekte ve PE'nin ağırlığını göstermektedir.^(4,64) Submasif PE hastalarında RV dilatasyonunun varlığı, erken mortalite riskini gösterir ve bu hastaların bir kısmına yüksek riskleri nedeniyle antikoagülan yerine fibrinolitik tedavi önerilmektedir. Erken mortalite riski yüksek olan bu grup belirlenirken EKO'dan faydalanılır. EKO'da diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının, $\geq 0,9$ olması mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür.⁽⁴⁾ Transözefageal ekokardiyografi, sağ kalp ve özellikle sol ana pulmoner arter proksimalindeki büyük trombüsleri ve tıkanmaları transtorasik ekokardiyografiden daha iyi göstermektedir.^(4,64) EKO, şok tablosu ile gelen, masif PE şüphesi olan ancak BT çekilemeyen hastalardaki ilk inceleme olmalıdır. EKO'nun duyarlılığı, yapan kişinin tecrübeli olmaması durumunda ve eşlik eden kardiyopulmoner hastalıklar varlığında azalmaktadır. Hastaların var olan eski EKO sonuçları ile karşılaştırma yapmak ise gereksiz ileri incelemeler yapılmasını engellemektedir.

4.9.14.Konvansiyonel Venografi

Kontrastlı konvansiyonel venografi, DVT tanısı için altın standarttır.⁽⁴⁾ PE'den şüphelenildiğinde ancak kesin tanıya ulaşamadığında, DVT araştırılması için uygulanabilir. Klasik venografi ile ciddi komplikasyonlar gelişebildiği için günümüzde yerini giderek noninvazif bir teknik olan BT venografiye bırakmaktadır.

4.10.Tanısal Yaklaşım

PE'den şüphelenilen hastalarda başlanacak olan antikoagülan tedavinin kanama riski taşıması nedeniyle tanının en kısa sürede doğrulanması gerekmektedir. Kliniğin özgün olmaması tanıyı zorlaştırır. Pulmoner anjiyografi invaziv olup, yorumlanması için tecrübe gerektiren zor bir tanı yöntemidir. PE kuşkusu ile incelenen hasta serilerinde PE prevalansı %10-35 oranlarında bulunmuştur.^(4,35,36) İnvaziv tanı yöntemlerine gereksinimi azaltan, acil servislerde, hastane yatışlarında ve yoğun bakım ünitelerinde test edilen, noninvaziv tanı yöntemleri; klinik değerlendirme, d-dimer, alt ekstremité KUS, BT anjiyografi ve V/Q sintigrafisi gibi yöntemlerin değişik kombinasyonlarını içerip, PE tanısına yönelik algoritmalar oluşturulmaktadır.^(4,42,44) Algoritma seçiminde; yerel olanaklar, kişilerin tecrübeleri, maliyet ve kullanılan testlerin kanıta dayalı güvenilirlik oranları dikkate alınmalıdır. Tanısal algoritmalar genellikle hemodinamik olarak stabil olan ayaktan hastalara yöneliktir. Tanı stratejileri; hastanın kliniğine (nonmasif-submasif-masif), yaşa, akciğer rezervine, ek hastalıkların varlığına, şiddetine ve ilgili birimin olanaklarına göre değişmektedir.

4.10.1.Acil Servise Ayaktan Başvuran Stabil Hasta

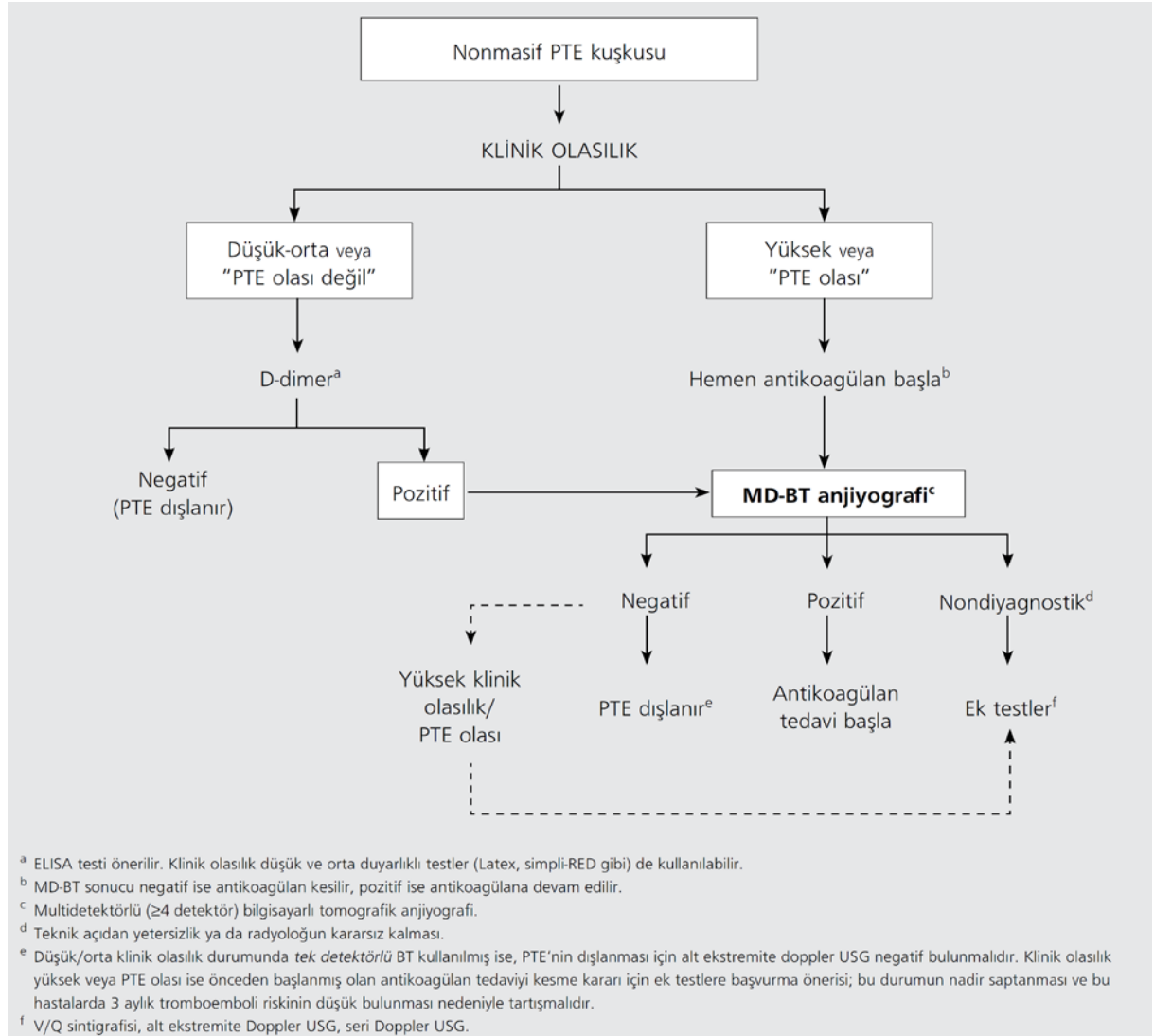
4.10.1.1.İlk Aşama

PE düşündürülen semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalardaki PE prevalansı yaklaşık %30'dur.⁽⁴⁵⁾ Acil serviste ilk yapılması gereken PE'nin dışlanıp gereksiz testlerden kaçınmaktır. Maliyetinin düşüklüğü nedeniyle öncelikle klinik olasılık değerlendirilmesi (Wells veya modifiye Geneva kriterleri) ve d-dimer testi kombinasyonu kullanılmaktadır (Şekil 1, 2). Bu dışlama stratejisinin genç ve ek hastalığı olmayan hastalarda güvenirliliği yüksek olmasının yanı sıra son yıllarda cerrahi geçiren hastalar hariç; yaşlılarda, KOAH, KKY ve malignitesi bulunan PE'den şüphelenilen diğer hastalarda da güvenli olarak kullanılmaktadır.⁽⁴⁰⁾ Yüksek duyarlılıklı klasik ELISA, hızlı ELISA (VIDAS) ve turbidimetrik testlerin negatif bulunduğu düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PE prevalansı oldukça düşüktür, bu nedenle spesifik görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur.^(4,36,43) Bu dışlama stratejisi ile PE şüpheli hastaların yaklaşık %30'unda ileri görüntüleme yöntemlerine gereksinim kalmadan PE dışlanabilmektedir. Bu algoritma ile tedavi başlanmadan izlenmiş olan hastalarda üç aylık tromboembolik risk %1'in altında bulunmuştur.⁽⁴⁾ Yüksek duyarlılıklı olmayan d-dimer testlerinin (simpli-RED, latex) negatifliği ise sadece düşük klinik olasılıklı

hastaların dışlanması kullanılabilmektedir.^(4,35) PE dışlanmasından sonraki üç aylık izlem sırasında, PE saptanma oranının %3'den az bulunduğu stratejiler 'güvenli' olarak değerlendirilmektedir.⁽⁴⁾ Acil servislere ayaktan başvuran hastalarda, klinik skorlama ve d-dimer düzeyinin beraber değerlendirilmesi yapılmadan, BT anjiyografi veya sintigrafi istenmesi halinde ise %5-10 yanlış pozitif PE tanısı konulmaktadır.^(4,65) Klinik skorlamanın yüksek olasılıklı olarak bulunduğu hastalarda ise d-dimer testine gerek olmadan, görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilir.^(4,54)

4.10.1.2.İkinci Aşama

PE ilk aşamada dışlanamadığında, ya da hasta başlangıçta yüksek klinik olasılıklı ise BT anjiyografi, V/Q sintigrafisi ve alt ekstremité KUS gibi görüntüleme yöntemleri tanıda yardımcıdır (Şekil 1, 2).



Şekil 1. Pulmoner Emboli Hastasına Yaklaşım-1

4.10.1.2.1. Multi-detektörlü Bilgisayarlı Tomografik (MD-BT) Anjiyografi

Günümüzde multi-detektörlü BT (detektör sayısı ≥ 4), çok kesitli çekimler ve rekonstrüksiyon teknikleri sayesinde öncelikli olarak başvuru alan görüntüleme yöntemidir. En az bir segmental trombüs varlığı tanıyı doğrular. Detektör sayısı ≥ 64 olan BT incelemesi ise subsegmental düzeyde de güvenli sonuç vermektedir.^(4,60,65,66) Klinik olarak düşük/orta olasılıklı değerlendirilen hastalarda, tek detektörlü BT'nin normal olması durumunda PE dışlanamaz. Bu durumda PE'nin dışlanması için alt ekstremitte USG ile proksimal trombüsün olmadığı kanıtlanmalıdır.⁽⁴⁾ Buna karşılık MD-BT, aynı durumdaki PE şüpheli hastalarda tek başına dışlama için yeterlidir. Klinik olarak düşük/orta olasılıklı, d-dimer ve MD-BT negatifliği ile PE tanısının dışlandığı iki çalışmada, tedavisiz izlenen hastalarda üç aylık VTE

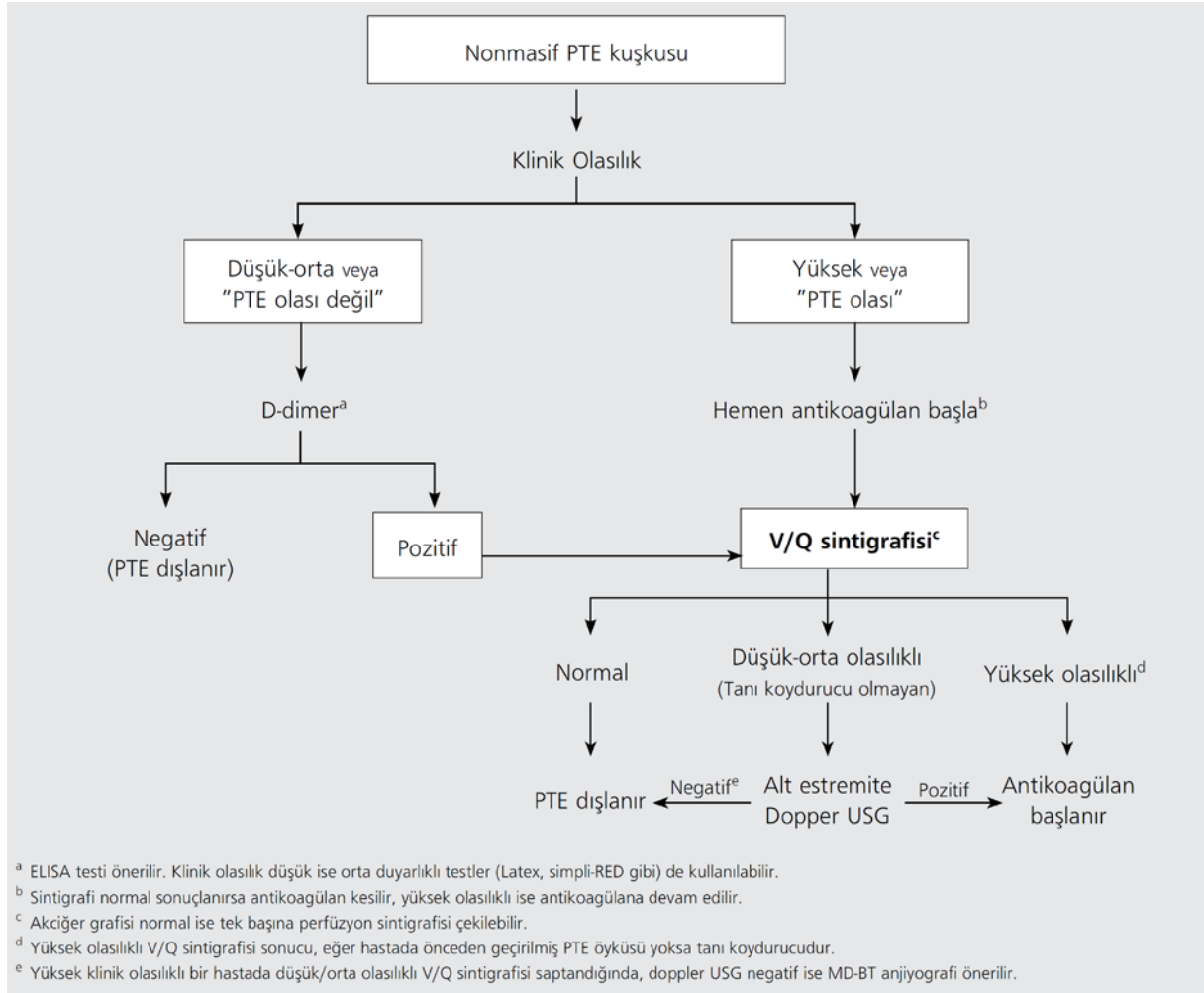
insidansı %1,1 ve %1,3 bulunmuştur.⁽⁴⁾ Hastaların BT sonucu nondiyagnostik olduğunda, ek tetkikler (V/Q sintigrafi, alt ekstremitte Doppler USG, seri Doppler USG, pulmoner anjiyografi gibi) yapılmalıdır (Şekil 1). Yüksek klinik olasılıklı hastalarda ise MD-BT ile bile yanlış negatif sonuçlar olabilmektedir.⁽⁴⁾ Bu durum nadirdir ve üç aylık tromboemboli riskinin bu hastalarda düşük bulunması nedeniyle MD-BT anjiyografisi normal olan hastalarda ek tetkik gereksinimi tartışmalıdır.⁽³⁵⁾

4.10.1.2.2.Alt Ekstremitte Doppler Ultrasonografi

PE hastalarının yaklaşık %30- 50'sinde, alt ekstremitte KUS ile trombüs varlığı gösterilmiştir.⁽⁴⁾ Renal yetersizlik, kontrast alerjisi ve gebelik gibi rölatif kontrendikasyonlar varlığında antikoagülan tedavi başlanması için tanı koydurucu olabilir.^(4,37,67)

4.10.1.2.3.Ventilasyon/ Perfüzyon Sintigrafisi

BT'ye göre daha az radyasyon riski taşıması nedeniyle, genç kadınlarda, göğüs kanseri riskini azaltmak amacıyla olanağı bulunan merkezlerde tercih edilebilir.⁽⁴⁾ PAAC normal bulunan gençlerde, BT anjiyografi yerine V/Q sintigrafisi veya tek başına perfüzyon sintigrafisinin tanı değeri yüksektir (Şekil 2).⁽⁶⁸⁾ Normal sintigrafi ile PE'nin dışlandığı çalışmalarda, hastalarda üç aylık VTE riski %1'in altındadır.^(4,57) Buna rağmen PE şüpheli hastaların sadece %20'sinden azında sintigrafinin normal olduğu unutulmamalıdır.⁽⁴⁾ Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi sonucu; yüksek ve orta klinik olasılıklı hastalarda büyük oranda tanı koydurucu iken hastada PE öyküsü varsa ya da klinik olasılık düşük ise ek testler (alt ekstremitte Doppler USG, BT anjiyografi, seri Doppler USG gibi) önerilmektedir. Tüm bu sonuçlara karşılık, V/Q sintigrafisi ile acil servislerde PE şüpheli hastalarda yaklaşık %30-50 tanı konulur.^(4,55)



Şekil 2. Pulmoner Emboli Hastasına Yaklaşım-2

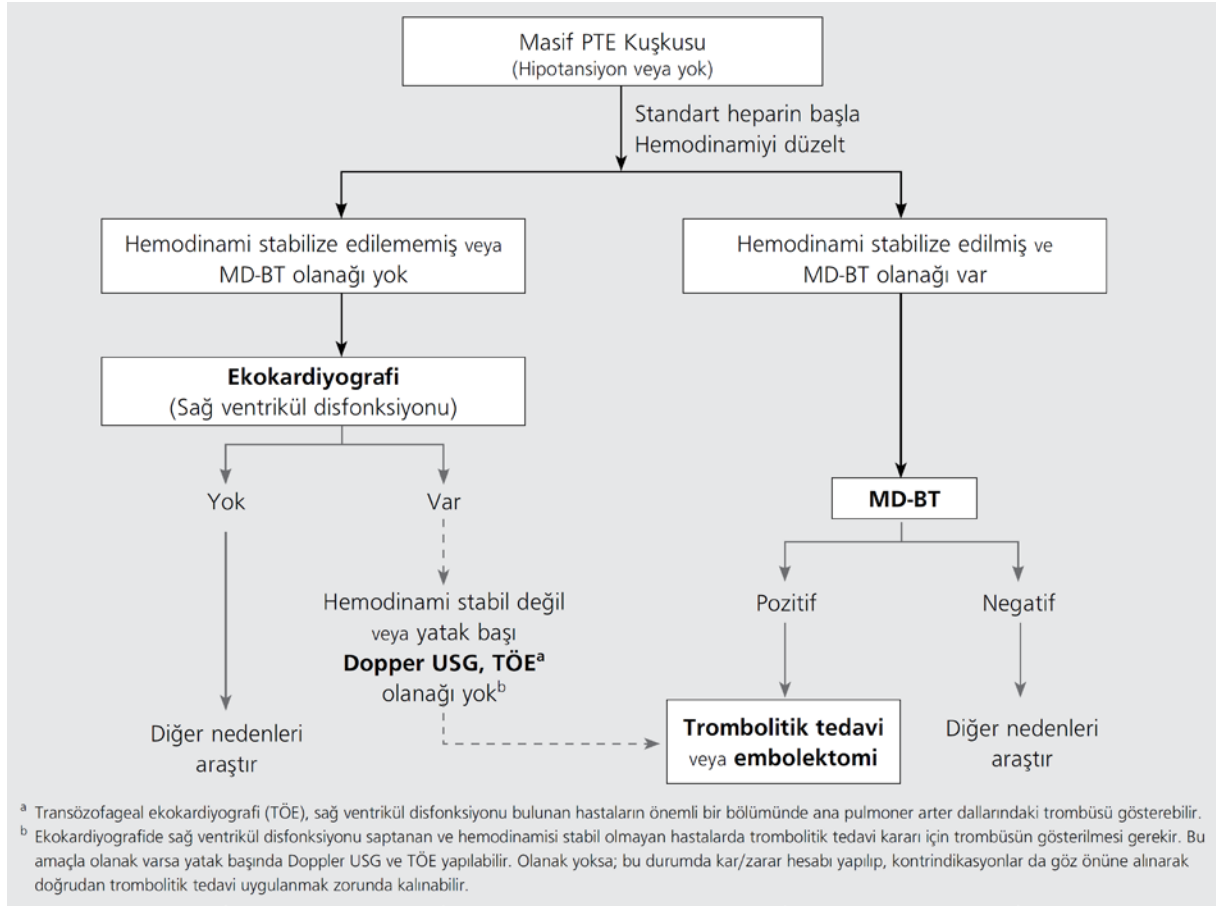
Şekil 2'deki algorithmada; hastanın klinik skorumu düzeyi önemlidir. Tanı koydurucu olmayan (düşük-orta olasılıklı) sintigrafide, klinik skorumu düşük olasılıklı ve alt ekstremite Doppler USG negatif ise; PE dışlanmaktadır.^(4,55) Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı bir hastada eğer sintigrafi tanı koydurucu değilse (orta/düşük olasılıklı) ve alt ekstremite Doppler USG negatif ise, MD-BT anjiyografi önerilmektedir (Şekil 2). Hemodinamisi stabil olduğu halde ciddi hipoksemi, EKG'de anterior prekordiyal derivasyonlarda T negatifliği, ST değişiklikleri, S₁Q₃T₃ veya psödoenfarktüs paterni (QR) saptanan, sintigrafide bilateral yaygın segmental tutulumu olan veya BT anjiyografide bilateral santral damarlarda yaygın trombus gözlenen veya BNP, Pro-BNP ve troponin T gibi kardiyak belirteçleri pozitif saptanan hastalarda submasif PE olabileceği için, bu hastalara EKO önerilmektedir.⁽⁶⁹⁾ Yüksek klinik olasılıklı hastalarda eğer tanı ek testlere rağmen ilk iki aşamada hala doğrulanamamış veya dışlanamamış ise pulmoner anjiyografi endikasyonu konulmaktadır.

4.10.2. Hastanede Yatan Hasta

Özellikle yaşlı ve ek hastalığı bulunup hastanede yatmakta olan hastalarda, d-dimer testi, çoğunlukla PE dışı nedenlerle pozitif olabilmektedir. Yaşlı, altta yatan ağır ek hastalığı bulunan PE şüpheli hastalarda, klinik olasılık skorlamalarının prediktif (öngörücü) değeri ve d-dimer testinin güvenilirliği azalmaktadır.⁽⁴⁾ Bu hastalarda PE kuşkusu varsa ilk inceleme olarak BT anjiyografi önerilmektedir. Hatta aynı seansta alt ekstremitte BT venografi birlikteliği tanı şansını arttırmaktadır.⁽³⁵⁾ Ancak BT venografinin ek radyasyon yükü vardır ve alt ekstremitte doppler USG görüntülemesine göre tanısal üstünlüğü yoktur.⁽⁴⁾ Mobilizasyonu zor olan hastalarda, BT veya sintigrafi öncesi yatak başı uygulanabilen Doppler USG ile derin ven trombozunun saptanması, erken tanı açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır. KOAH gibi kronik kardiyopulmoner hastalık varlığında ve hasta yaşının artmasıyla nondiyagnostik sintigrafi oranı yükselmektedir. Bu durumlarda, yüksek olasılıklı perfüzyon sintigrafisinin pozitif beklenen değeri de düşmektedir.⁽⁴⁾ Bu yüzden bu hastalarda sintigrafi uygulanacaksa mutlaka V/Q sintigrafisi birlikte yapılmalıdır.

4.10.3. Masif Pulmoner Emboli Şüpheli Hasta

Masif PE hastalarında ilk 1 saat içinde ölümlerin %50'den fazlası olmaktadır.⁽⁷⁰⁾ Ani dispne, siyanoz, akut sağ kalp yetersizliği bulguları ve hipotansiyon gibi bulgularla masif PE düşünülen hastalarda kanama riski yüksek değilse derhal standart heparin ile antikoagülan tedaviye başlanmalıdır. Hastanın hemodinamik durumu uygunsa MD-BT anjiyografi çekilmelidir. Klinik olarak masif PE düşünülen hastada MD-BT anjiyografide yaygın/ büyük trombüs saptanması, fibrinolitik tedavi kararı için yeterli olmaktadır. Buna karşılık hastada ciddi hemodinamik bozukluk nedeniyle BT çekilemediğinde; hem acil reperfüzyon tedavi kararı için RV disfonksiyonunun saptanması amacıyla, hem de bu tabloya neden olabilecek diğer durumların (aort diseksiyonu, akut koroner sendrom, valvüler disfonksiyon ve perikard tamponadı gibi) ayırıcı tanısı açısından yatak başında TTE yapılmalıdır (Şekil 3). EKO'da bazen intrakardiyak trombüs saptanabilir.⁽⁴⁾ Yatak başında alt ekstremitte doppler USG yapılması ile trombotik olay doğrulanabilir. USG'de pozitif sonuç alınması fibrinolitik tedavinin başlanmasını sağlar. Transözefageal ekokardiyografi, RV disfonksiyonu tanısı yanında patent duktus arteriosus, intrakardiyak ve ana pulmoner arterlere ilişkin trombüsleri, TTE'den daha iyi görüntüleyebilmektedir.^(4,64)



Şekil 3. Masif Pulmoner Emboli Hastasına Yaklaşım

4.11.Risk Değerlendirilmesi

Hastalar yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak gruplandırılıp erken mortalite düzeyleri, tedavi seçenekleri ve prognozları belirlenir.⁽⁷¹⁾

4.11.1.Stabil Hastalarda Prognostik Faktörler

Akut PE’de prognozu belirleyen en önemli faktör akut RV yetmezliğidir. Erken prognozu hastanın hemodinamik rezervi ve ek hastalıklarının varlığı da etkilemektedir. Hemodinamik olarak stabil akut semptomatik PE hastalarında kullanılabilen prognostik faktörler tabloda verilmiştir.

Tablo 8. Stabil Hastada Prognostik Faktörler

Tablo 1. Hemodinamisi stabil PTE olgularında kullanılan prognostik faktörler

Klinik parametreler

- PESI skoru
- Basitleştirilmiş PESI skoru

Sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri

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

Trombotik yük belirteçleri

- Rezidüel DVT
- D-dimer

Miyokard hasar belirteçleri

- cTnI veya cTnT
- hsTnT
- HFABP

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

4.11.1.1.Yüksek Riskli Hastalar

Hipotansiyon masif PE'ye bağlı akut sağ ventrikül yetersizliği nedeniyle oluşan kardiyovasküler kollapsın en önemli klinik bulgusudur. Hipotansiyon ile kardiyojenik şok birlikteliği, akut PE hastalarının %5'inden azını oluşturmaktadır ancak erken ölüm riski ile doğrudan ilişkilidir.^(4,72) Erken hastane mortalitesinin hipotansif PE hastalarında %15'den fazla olması nedeniyle hızlı tanı konulup farmakolojik, cerrahi ya da girişimsel reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır.^(29,30,73)

4.11.1.2.Orta Riskli Hastalar

Akut PE'li normotansif hastaların %27-56'sında, RV disfonksiyon bulguları mevcuttur.^(4,29,46) Orta riskli PE olarak tanımlanan ve daha ciddi hipoksemi ile daha yaygın tromboz yükü bulunan bu hastalarda, RV yetersizliğinin olması; ciddi pulmoner arter tıkanıklığını ve gelişmekte olan hemodinamik yetersizliği göstermektedir, bu hastalarda 30 günlük mortalite ve PE nüksü belirgin olarak yükselmektedir.^(4,69) Submasif PE'li hastalarda mortalite %5-15 arasındadır, bu hastalarda fibrinolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır.⁽⁴⁶⁾

İleri risk değerlendirilmesi, fibrinolitik tedavi verilmesi gereken prognozu kötü olup mortalite riski yüksek olan grubu belirlemek için yapılmalıdır.

4.11.1.3.Düşük Riskli Hastalar

Hastalarının %80'inin başvuruındaki sistemik arteriyel basıncı normaldir.⁽⁴⁶⁾ Hemodinamik olarak stabil olan düşük riskli-nonmasif PE'li hastalar ve izole DVT'si olan hastalar; erken taburcu edilebilirler, hatta antikoagülan tedavileri evde de başlanabilir. Düşük riskli hastalarda erken mortalite %1'in altındadır.⁽⁴⁶⁾ Klinik skorlamalar prognostik değerlendirmede kullanılmaktadır.⁽⁴⁾ Bir aylık erken mortalite, nüks ve nonfatal majör kanama gibi komplike klinik seyri tahmin etmede bu skorlamalar klinisyene yardımcı olmaktadır. En güncel skorlama PESI'dir. PESI'de sınıf I ve II, 30 günlük mortalite açısından düşük riskli, ayaktan tedavi edilebilecek olan hastaları belirlemedeki negatif prediktif değer %97'dir.⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾ PESI ile yapılan doğrulama çalışmasında, düşük riskli grupta (Sınıf I ve II) erken mortalite %0,7 ve 1,2'dir, yüksek riskli grupta ise (sınıf III-V) ise mortalite %4,8, %13,6 ve %25 olarak bulunmuştur.⁽⁴⁾ Basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi (sPESI) ise daha az sayıda parametre içerip, daha az komplike olmasının yanı sıra etkinliği PESI ile aynıdır.⁽⁴⁾ sPESI'nin=0 bulunması 30 günlük kötü prognoz için düşük riski gösterirken, sPESI ≥ 1 olması yüksek riski göstermektedir. ESC'nin prognostik skorlamasıyla sPESI kıyaslandığında 30 günlük mortaliteyi belirlemedeki etkinlikleri benzer bulunmuştur.⁽⁷⁷⁾

4.11.2.Sağ Ventrikül Disfonksiyonu

Akut submasif PE hastalarında TTE, RV disfonksiyonunu değerlendirmek için altın standarttır. EKO'da RV disfonksiyonu tanımlanırken; RV duvarında hipokinezi, RV dilatasyonu, interventriküler septumun paradoks hareketi, pulmoner arter çapının artışı, triküspit yetmezliği ve sağ ventrikül diyastol sonu çapının, sol ventrikül diyastol sonu çapına oranla artışı dikkate alınır.⁽⁷¹⁾ EKO'da RV yetersizliği erken mortalite ve kliniğin kötü gidişi ile ilgilidir.^(4,29) MD-BT'de diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül çapının oranının $\geq 0,9-1$ olması, üç aylık mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur.⁽⁴⁾ Retrospektif analizlerde BT'deki RV disfonksiyon bulguları EKO bulgularıyla benzerlik göstermektedir.^(4,78)

4.11.3.Kardiyak Biyobelirteçler

Kardiyak troponinler, miyokard hasarı ve kötü prognoz ile ilişkilidir.^(4,52,79) Yapılmış olan meta-analizlerde troponin düzeyi yüksek olan hastalarda kötü klinik seyir ve yüksek mortalite oranları saptanırken, troponin düzeyi normal olan hastalardaki durum daha ılımlıdır.^(4,53) Yüksek duyarlılıklı troponin-T testinin normal olmasının, kötü prognoz açısından negatif prediktif değeri %98'dir.⁽²⁷⁾ Natriüretik peptidler (BNP, NT-proBNP), nörohormonal aktivasyonu yüksek duyarlılıklı olup akut ve kronik kalp yetersizliğini ve kötü klinik gidişi belirlemek için kullanılan parametrelerdir.^(4,80,81) BNP ve Pro-BNP, akut PE'de hemodinamik bozukluk ve RV disfonksiyonu ile ilgilidirler.⁽⁴⁾ Bu testlerin akut PE'de düşük olması ise erken kötü prognoz için negatif prediktif değeri yüksektir.^(4,81) Mortaliteyi belirlemede troponinlere göre daha değerli olan ancak henüz rutin kullanımı olmayan kalp tipi yağ asidi bağlayan proteinin (H-FABP) yüksek olması, miyokard hasarının erken göstergesidir.⁽⁴⁾

4.11.4.Kombine Değerlendirme

Normotansif PE hastalarında; klinik skorlamada yüksek risk bulunması, RV disfonksiyonunun saptanması veya kardiyak belirteçlerin yüksek olması gibi bulgular tek başına, erken kötü prognoz riskini belirlemede yetersizdir. Çalışmalarda bu parametrelerin birlikte kullanılması ile prognostik değerlendirme sonuçlarının güçlenebileceği gösterilmektedir.^(4,82) Yapılan çalışmalarda EKO veya BT anjiyografide gösterilen RV disfonksiyonu ile birlikte troponin yüksekliği saptanmasının, erken mortaliteyi ve kötü klinik seyri belirlemede, tek başına var olmalarına göre daha etkin olduğu bulunmuştur.^(4,53)

4.11.5.Prognostik Değerlendirme

Tablo 9'da ilk 30 günlük kötü prognoz için klinik risk düzeyleri tanımlanmaktadır.⁽¹⁾ Şok veya hipotansiyonu olup hemodinamik olarak stabil olmayan doğrudan yüksek riskli gruba giren hastalarda PE gösterildiğinde doğrudan reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır. Hipotansiyon veya şok saptanmayan hastalarda ise tanı sonrası ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır. PESI veya sPESI değerlendirilmeleri ile düşük ve orta riskli hastalar saptanır. PESI sınıf I-II veya sPESI=0 hesaplanalar düşük riskli, PESI sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1 bulunan hastalar ise orta riskli olarak belirlenir. RV disfonksiyonu ve kardiyak biyobelirteçleri pozitif olan orta riskli (submasif PE'li) hastalar ise yüksek riskli grupta yer

alır. Bu grup erken kötü prognoz için orta-yüksek risklidir, antikoagülan altında yakından izlenmeli ve hemodinamik bozukluk bulguları saptandığında kurtarıcı reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır.⁽⁸³⁾

Tablo 3. Akut PTE'li hastalarda erken mortalite riskine göre sınıflama

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

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

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

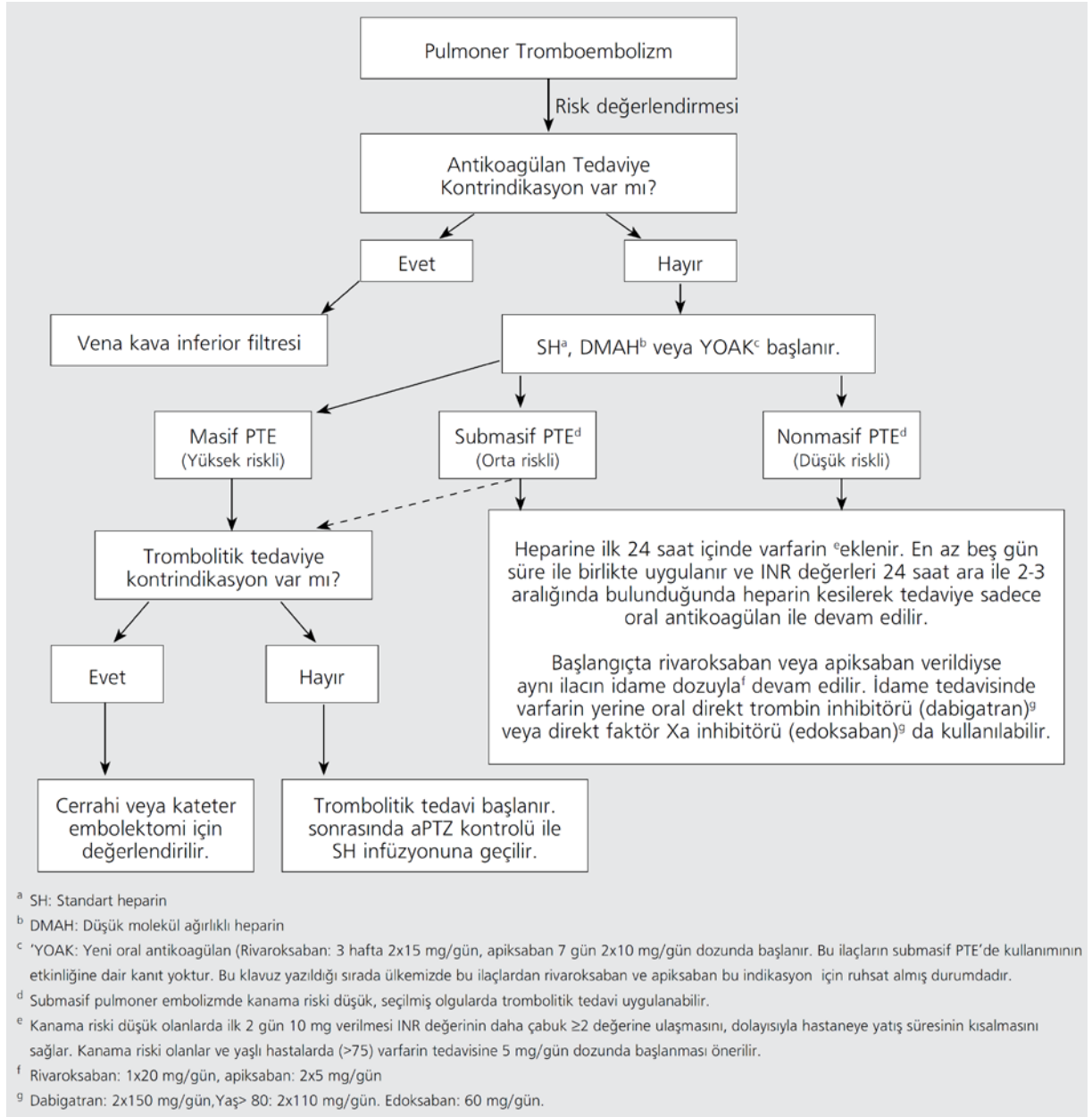
^c Miyokardiyal hasar belirteci (plazma troponin I veya T konsantrasyonunda artış) kalp yetersizliği belirteci (Plazma natriüretik peptid konsantrasyonunda artış)

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

Tablo 9. Pulmoner Embolide Erken Mortalite Sınıflaması

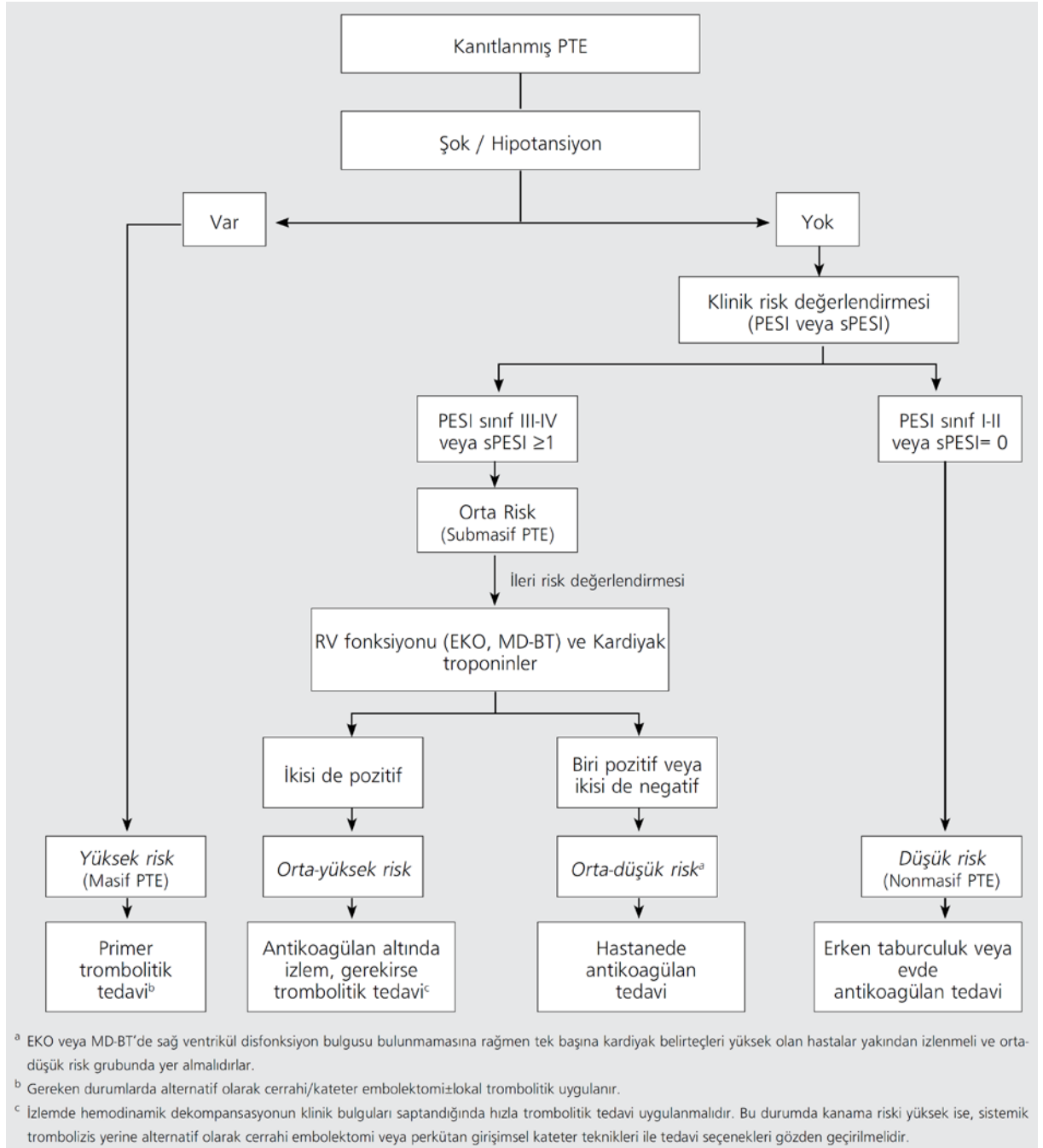
4.12.Tedavi Yaklaşımı

PE klinik şüphesi orta ve yüksek olan hastalarda, erken kötü prognoz için hastalık ve kanama riski birlikte ele alınmalıdır. Klinik şüphesi yüksek olan hastalara kanama riski yüksek değilse, tanı dışlanana kadar hemen düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), standart heparin (SH) veya yeni oral antikoagülan ilaçlardan direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, apiksaban veya edoksaban verilebilir.⁽⁸⁴⁾ Orta düzeyde klinik şüphe mevcutsa tanısal testler 4 saatten, düşük klinik şüpheli hastalarda ise 24 saatten geç sonuçlanacaksa, aksi kanıtlanana kadar yine antikoagülan tedavi başlanması önerilir. Masif PE kuşkusunda yüksek doz (aPTZ >80 s seviyesinde tutacak şekilde) anfraksiyone heparin verilmelidir.⁽⁸⁴⁾ Tanı kesinleştğinde heparin tedavisine en az beş gün devam edilmelidir. Başlangıç tedavisi rivaroksaban için 3 hafta, apiksaban için ise 7 gün olarak belirtilmektedir. Antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu durumlarda vena kava inferior filtreleri uygulanmalıdır (Şekil 4).



Eğer hastalarda nonmasif ve submasif PE kanıtlanırsa, ilk 24 saat içerisinde geleneksel oral antikoagülan (varfarin) eklenmelidir. Kanama riski düşük olan hastalarda ilk 2 gün, 10 mg kumadin verilmesi International normalized rationun (INR-Uluslararası Normalize Edilmiş Oran) istenen değere (2,0-3,0) daha çabuk ulaşmasını sağlar, bu da hastane yatış süresini kısaltır. Kanama riski olan ve özellikle 75 yaş üstü hastalarda varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması daha güvenli bulunmuştur.⁽⁸⁴⁾ Ardışık olarak iki gün INR değeri 2,0- 3,0 arasında saptandığında, heparin kesilir ve tedavi sadece oral antikoagülan ile en az 3 ay olmak üzere 3-6 ay arasında verilir. Oral direkt Faktör Xa inhibitörü (rivaroksaban veya

apiksaban) ile başlangıç tedavisi yapılmış ise, idame tedavisine de aynı ilacın idame dozu ile devam edilmelidir. Direkt trombin inhibitörü olan dabigatran veya faktör Xa inhibitörü olan edoksaban, heparin tedavisinin ardından idame döneminde, varfarin yerine kullanılabilecek yeni oral antikoagülanlardır. Hipotansiyon ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği masif PE tanısı kesinleştğinde, majör kontrendikasyon yok ise fibrinolitik tedavi uygulanmalıdır. Fibrinolitik tedavi uygulanan hastalarda daha sonra idame tedavi olarak aPTZ kontrolü ile standart heparin infüzyonuna geçilmelidir ancak bolus dozu yapılmamalıdır. Kateter veya cerrahi embolektomi ise fibrinolitik tedaviye kontrendikasyon bulunan veya yanıt alınamayan masif PE'li hastalarda düşünülmelidir (Şekil 4). EKO'da RV disfonksiyonu bulunan submasif PE hastalarında, risk değerlendirmesi yapılarak; seçilmiş hastalarda, eğer kanama riski yüksek değilse ve klinik kötüleşiyor ise kurtarıcı fibrinolitik tedavi başlanması önerilir.^(4,46,71,80,83,84) Akut PE hastalarında erken (30 günlük) kötü prognoz tahmininde PESI ya da sPESI kullanılarak risk değerlendirilmesi yapılır ve tedavi stratejisi belirlenir (Şekil 5).⁽¹⁾



Şekil 5. Pulmoner Embolide Tedavi Yaklaşımı-2

Hipotansiyon veya şok kliniğinin olması hastanın yüksek riskli olduğunu göstermektedir. Bu hastalarda hızla reperfüzyonun sağlanması için birincil tedavi olarak fibrinolitik tedavi veya alternatif olarak cerrahi ya da perkütan girişimle katater embolektomi yapılmalıdır. PESI skorlamasında sınıf I ve II veya sPESI'nin=0 hesaplanması erken kötü prognoz için düşük risk kabul edilmektedir. Bu gruptaki (nonmasif PE) hastalar; erken taburcu edilebilir ya da antikoagülan tedavi başlangıçtan itibaren evde de verilebilir. PESI

sınıf III ve IV veya sPESI ≥ 1 hesaplanması ise mortalite riskinin yüksek olduğunu gösterir. Bu grupta EKO veya MD-BT anjiyografi ile RV disfonksiyonu saptanan submasif PE hastaları, kardiyak marker pozitifliği durumunda yüksek riskli olarak kabul edilirler. Bu grupta yer alan hastalara antikoagülan tedavi başlanması, yakın izlenmesi ve hemodinamik bozukluk bulguları oluştuğunda, kurtarıcı fibrinolitik tedavi uygulanması önerilir.⁽⁸³⁾ Bu hastalara fibrinolitik tedavi başlanırken, özellikle yaşı 75 ve üstü olanlarda majör kanama (özellikle serebral) riskinin yüksek olduğu bilinmektedir.⁽⁸³⁾ Yaşlı hastalarda, yarı doz fibrinolitik tedavi veya kanama riski yüksek ise sistemik trombolizis yerine alternatif olarak cerrahi embolektomi veya perkütan girişimsel kateter teknikleri ile tedavi seçenekleri düşünülmelidir.^(1,85) Orta-düşük riskli hastalara ise fibrinolitik tedavi verilmemektedir.

4.12.1.Erken Taburculuk ve Evde Tedavi

Çalışmalarda ayaktan tedavi ile hastanede yatarak tedavi karşılaştırıldığında, komplikasyon riski düşük hastalarda tedavi etkinliği ve güvenlik (nüks, kanama ve mortalite) açısından fark olmadığı gösterilmiştir.^(4,75,76) Kardiyopulmoner rezervi iyi olup klinik olarak stabil olan, skorlamaları (PESI, sPESI) düşük olan, tedavi merkezine ulaşımı kolay ve tedaviye uyumlu olan hastaların erken taburculukları (5 günden sonra) veya evde tedavi edilmeleri düşünülebilir. Bu parametrelere bakarak hastaların %13-51'inin evde tedaviye uygun olduğu saptanmıştır.^(74,76,86) PESI skorlamasının bu hastaların belirlenmesinde sPESI'ye kıyasla daha uygun olduğu belirtilmektedir.^(27,77) Evde tedavi olan hastalara genellikle DMAH ve K vitamini antagonistleri verilmektedir. Ayrıca tedavinin hem akut, hem de idame dönemlerinde aynı ilaçla antikoagülasyona olanak tanıyan, oral antikoagülanlar (rivaroksaban, apiksaban gibi) da kullanılabilir.⁽⁴⁾

4.12.2.Rastlantısal ve İzole Subsegmental Pulmoner Embolide Tedavi

PE şüphesi olmadan malignite tanısı amacıyla çekilen torasik MD-BT'de rastlantısal olarak %5'e kadar asemptomatik PE bulunmaktadır.⁽⁴⁾ Malignitelerde bu şekilde bulunan çoğu PE, genellikle lobar ve segmental tutulumludur. Semptomatik ve rastlantısal PE karşılaştırıldığında nüks, mortalite ve komplikasyon açısından fark saptanmamıştır.⁽⁸⁷⁾ American College of Clinical Pharmacy (ACCP) rehberi asemptomatik/rastlantısal PE'nin semptomatik PE gibi tedavi edilmesi gerektiğini söylemektedir.⁽⁸⁸⁾ MD-BT, tek detektörlü BT ile karşılaştırıldığında subsegmental PE tanısı için duyarlılığı daha yüksek bulunmuştur. PE

şüphesi olan hastalarda MD-BT'de %1-5 arasında izole subsegmental PE bulunmaktadır.^(4,60,89) Semptomatik subsegmental PE'nin klinik önemi ve tedavi konusu halen tartışmalıdır. Diğer taraftan asemptomatik hastaların bile çoğuna antikoagülan tedavi verilmekte ve bu sebeple gereksiz kanama komplikasyonu riski ile oluşturulmaktadır.⁽⁴⁾ Bir meta-analizde PE şüphesi ile yapılan tek detektörlü ve MD-BT incelemesinde izole subsegmental PE insidansı, sırasıyla %4,7 ve %9,4 olarak saptanmıştır.⁽⁶⁰⁾ Seri alt ekstremité doppler ultrasonografide DVT saptanmayan ve antikoagülan başlanmayan izole subsegmental PE'li hastalarda 3 aylık takipte PE nüksü gelişmemiştir.⁽⁸⁹⁾ Yüksek riskli olmayan PE kuşkulu hastalarda izole subsegmental PE saptandığında ise, tüm bacak veya seri alt ekstremité USG incelemesi negatif olarak saptanırsa tedavi başlanmaması kararı alınabilmektedir. Bu hastalarda kanama riski dikkatle ele alınmalıdır. Bir çalışmada tedavi başlanmayan hastalarla başlananlar kıyaslandığında 3 aylık takipte VTE insidansının tedavi verilmesi ile değişmediği tespit edilmiştir.⁽⁶⁰⁾ Buna karşın kanser veya geçirilmiş VTE öyküsü gibi yüksek riskli hastalarda izole subsegmental PE'nin semptomatik ve non-subsegmental PE gibi tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.⁽⁹⁰⁾

4.12.3.Genel Destek Tedavisi

Bacakta ağrı ve şişme olmadığı sürece DVT için yatak istirahatine gerek yoktur. PE'de yatak istirahatinin gerekliliği konusunda bilimsel bir veri yoktur ancak hastaların 24-48 saat süre ile ayağa kaldırılmaması genel yaklaşım haline gelmiştir.⁽⁴⁾ Ciddi yan ağrısı varlığında narkotiklerden önce nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar verilmelidir. Antikoagülan tedavi alan hastalarda intramusküler enjeksiyondan mümkün olduğunca uzak durulmalıdır.

4.12.3.1.Solunum Desteği

Masif ve bazı submasif PE hastalarında, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu sonucu hipoksemi ve solunum yetersizliği oluşabilecek en önemli komplikasyonlardır. Bu hastalarda nazal kanül veya yüz maskesi ile saturasyon %92'nin üzerinde olacak şekilde oksijen tedavisi verilmelidir. Oksijen destek tedavisi ile artmış olan PVD ve RV iskemisinin daha da kötüleşmesi engellenmiş olur. Oksijen destek tedavisine rağmen solunum yetmezliği arttığında, mekanik ventilasyon ile O₂ desteği verilmelidir. Mekanik ventilasyonun intratorasik basıncı artırıp kalbe venöz dönüşü önleyeceği, öte yandan neden olduğu hiperinflasyon ile de PVD'yi artırıp RV disfonksiyonuna yol açabileceği unutulmamalıdır.

Ayrıca entübasyon için kullanılan sedatif hipnotiklerin katekolamin deşarjını önleyip vazodilatasyon yaptığı ve bu yoldan kalp debisini düşürüp kardiyovasküler kollaps riskini artırdığı bilinmektedir.⁽⁷⁰⁾ Mekanik ventilasyonun kaçınılmaz olduğu durumlarda ise, plato basınç seviyesini 30 cmH₂O'un altında tutacak şekilde PEEP minimum düzeyde tutulmalı ve düşük tidal volüm (yaklaşık olarak 6 mL/kg) uygulanmalıdır.⁽⁴⁶⁾

4.12.3.2.Sıvı Tedavisi

RV fonksiyon bozukluğu olan PE'li hastalarda sıvı tedavisi, olası hipovolemiyi düzeltmek amacıyla dikkatli bir şekilde verilmelidir.⁽⁴⁾ Önyükün yetersiz olduğu hastalarda RV diyastol sonu volümünü artırmak fayda sağlayabilir, buna karşın fazla sıvının zaten iyi çalışmayan RV fonksiyonlarını daha da bozabileceği unutulmamalıdır.^(4,70) Nitekim RV diyastol sonu volümünün aşırı derecede artması iskemiye ve interventriküler şiftin daha da artmasına neden olup sol ventrikülün dolmasını bozabilmektedir. Başlangıç sıvı replasmanın 250-500 mL olması, sonrasında ki replasmanın ise hemodinamik ve EKO bulgularına göre yapılması bu duruma engel olacaktır. Santral venöz basıncın 12-15 cmH₂O'nun üzerinde iken sıvı yüklenmesinden kaçınılıp, vazopressör ve inotrop ajanlarla tansiyon yükseltilmelidir.

4.12.3.3.Vazopressörler

Hemodinamik olarak stabil olmayan masif PE hastalarında, sıvı replasmanı hastanın hemodinamisini düzeltemiyor ise sıvı tedavisini artırmanın hastanın ventrikül fonksiyonlarının daha da bozabileceği unutulmayıp acilen vazopressör desteğine başlanmalıdır. Norepinefrin, dopamin ve epinefrin sistemik vasküler direncin artırmasına, ortalama arteriyel basıncın ve RV koroner perfüzyon basıncının korunmasına yardımcı olarak bu amaçla kullanılabilir.⁽⁴⁾ Kardiyak outputu artıran dobutamin gibi pozitif inotrop ajanlar, potent vazodilatör olduklarından hipotansiyonu artırabileceği için doku oksijenasyonuna yardımcı olabilmesine rağmen masif PE hastalarında şok ve hipotansiyon devam ediyorsa diğer vasopressör ajanlarla birlikte verilmelidir.⁽⁴⁾

4.12.3.4.Pulmoner Arter Vazodilatörleri

PE'li hastalarda PAB'ı düşürmek için sildenafil infüzyonu, inhale nitrik oksit, inhale prostosiklin ve levosimendan'ın kullanıldığı çalışmalar yapılmıştır.^(4,46) Bunlar içinde inhale nitrik oksit, pulmoner arter basıncını düşürüp, kardiyak indeksi arttırarak en faydalı olanıdır.

Fibrinolitik tedavi veya kateter/cerrahi embolektomi uygulanmasında gecikme olan ya da kontrendikasyonu olduğu için uygulanamayan hastalara, vazodilatatör tedaviler, vasopresörlere refrakter hipotansiyon ve şok tablosu halinde verilebilir.

4.12.4.Fibrinolitik Tedavi

PE hastalarında fibrinolitik ilaçlar pulmoner perfüzyonu, hemodinamik bozukluğu, gaz değişimini ve RV fonksiyonlarını trombüsü aktif olarak eriterek düzeltmektedir. Trombüs rezolüsyonu açısından fibrinolitik ilaçların heparine kıyasla ilk 24 saat içerisinde verildiği takdirde çok daha etkili ve hızlı olduğu saptanmışken 5-7 gün sonundaki pulmoner perfüzyondaki düzelme benzer saptanmıştır.⁽⁴⁾ Şok tablosu şartı aranmaksızın hipotansiyon ile saptanan hemodinamik bozukluk, PE'li hastaların %5-10'unda vardır. RV disfonksiyonu, akut PE'de EKO yapılan hastaların %30-50'sinde mevcuttur. Hemodinamik bozukluğu olmayan hastalarda saptanan RV disfonksiyonu ise kötü prognoz belirteçidir.⁽⁴⁾ Fibrinolitik tedavi ile uzun dönemde PE nüksü azalmaz iken erken dönemde RV disfonksiyonu hızla düzeltilip erken mortalite azaltılmaktadır. Uzun dönemde PE nüksünü azaltmaması nedeniyle prognoz ve uzun dönemdeki mortalite üzerine olan etkisi netlik kazanmamıştır.^(4,73) Kanama riski antikoagülan tedaviye kıyasla fibrinolitik tedavide daha yüksektir.

4.12.4.1.Endikasyonlar

Fibrinolitik tedavi için ana endikasyon; kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (hipovolemi, sepsis, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmadan gelişen persistan hipotansiyonun geliştiği (SKB <90 mmHg veya gözlem altındaki hastanın 15 dakika içinde arteriyel kan basıncının bazal değere göre ≥ 40 mmHg düşmesi) masif PE'dir.⁽⁴⁾ Hipotansiyon olmaksızın; seçilmiş yüksek riskli hastalarda (ağır hipoksemi, geniş perfüzyon defektlerinin saptanması, RV disfonksiyonu, RV'de serbest trombüs ve foramen ovale açıklığı varlığı) eğer kanama riski düşükse fibrinolitik verilmesi önerilmektedir.⁽⁴⁾ İlk 48 saat içerisinde uygulanan fibrinolitik tedavinin daha etkin olduğu vurgulanırken 7 günden sonraki uygulamalarda etkinlik azalmaktadır. Semptom başlangıcından itibaren 14 gün geçtikten sonra ise fibrinolitik tedavi önerilmemektedir.^(4,11,46)

4.12.4.2.Fibrinolitik İlaçlar

En iyi bilinen ve masif PE'nin tedavisinde kullanılan fibrinolitik ilaçlar; rekombinan doku plazminojen aktivatörü (rt-PA), streptokinaz ve ürokinazdır. Streptokinaz, polipeptid olup beta-hemolitik streptokok kültüründen elde edilir. Diğer fibrinolitik ajanlara göre daha ucuzdur ancak alerjik reaksiyon ve hipotansiyon gibi yan etkileri daha fazladır. Streptokinazın antijenik yapıda olması nedeniyle bir defa uygulandıktan sonra altı ay içerisinde tekrarlanamaz. Rt-PA infüzyon zamanı kısa (iki saat) olmakla beraber etki başlangıcı oldukça hızlıdır.⁽⁴⁾ Hipotansiyon/şok bulguları olan hastalarda hemodinaminin hızla düzeltilmesi amacıyla rt-PA ilk seçenek olmalıdır. İki saatlik rt-PA infüzyonu sonrası PAB'da yaklaşık %30 azalma ve kardiyak indekste %15 artma beklenir.⁽⁴⁾ İlk 24 saat sonundaki pulmoner perfüzyondaki düzelme açısından bakıldığında birinci nesil fibrinolitik ilaçlar (Streptokinaz, Ürokinaz) ile rt-PA arasında belirgin bir fark saptanmamıştır.⁽⁴⁾ İnfüzyon süresinin kısalığı oranında fibrinolitik etkinliğin arttığı ve kanama komplikasyonunun azaldığı saptanmıştır.⁽⁸⁸⁾ Bu da rt-PA'nın avantajlı hale gelmesi demektir. Akut koroner sendrom tedavisinde kullanılan fibrin spesifik iki fibrinolitik ilaç olan tenekteplaz ve reteplaz, PE hastalarında da verilmektedir.⁽⁴⁾ Tenekteplaz 5-10 saniyede tek bolus, reteplaz 30 dakika ara ile iki bolus halinde verilip, oldukça hızlı etkilidirler.⁽⁹¹⁾ Fibrinolitik tedavi öncesi özellikle arteriyel gereksiz invaziv girişimlerden uzak durulmalıdır. Fibrinolitik tedavi kararı verildiğinde ise streptokinaz veya ürokinaz kullanılacak ise, antikoagülan tedavi sonlandırılmalıdır. Rt-PA için mutlak bir zorunluluk bildirilmemiştir. Fibrinolitik ilaçların elde edilme yolları, plazma yarılanma süreleri, dozları ve önerilen tedavi süreleri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Masif Pulmoner Embolide Fibrinolitik Tedavi

Masif Pulmoner Embolide Fibrinolitik Tedavi					
İlaç	Elde edilme şekli	Yarılanma ömrü (dk)	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu	Önerilen tedavi süresi
Streptokinaz	C grubu β hemolitik streptokok	18-25	250000 IU, 30 dk	100000 IU/saat	24 saat
Ürokinaz	İnsan idrarı, insan embriyonu, böbrek hücre kültürü	13-20	4400 IU, 10 dk	4400 IU/kg/saat	12 saat
rt-PA	Rekombinan DNA teknolojisi	2-6	Gerekmiyor ^a	50 mg/saat ^b	2 saat

rt-PA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü

^a rt-PA alternatif olarak 10 mg/yükleme ve takiben 90 mg/ 2 saatlik infüzyon olarak uygulanabilmektedir.

^b 65 kilogramın altındaki hastalarda doz: 1,5 mg/kg/ 2saatlik infüzyon şeklindedir.

Önceden standart heparin (SH) başlanıp fibrinolitik tedavi esnasında heparini kesilen hastalarda fibrinolitik ilaç infüzyonu tamamlandıktan sonra, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) kontrolü yapıp tekrar SH verilmelidir (daha önceden SH başlanmamış hastalarda ise aPTZ kontrolü gerekli değildir). aPTZ normalin üst sınırının iki katından az ise (<80 sn.); yükleme dozu yapılmadan 18 IU/kg/saat infüzyon dozundan SH başlanır. Eğer aPTZ değeri halen 80 sn üzerinde ise, aPTZ ölçümü her dört saatte bir tekrarlanır ve 80 sn altına indiğinde infüzyon tedavisi başlanır. Fibrinolitik tedavi öncesinde DMAH kullanmış olan hastalarda, DMAH'in hangi sıklıkta yapıldığı önemlidir. DMAH 12 saatte bir yapılmakta ise, son uygulamadan 12 saat sonra, DMAH 24 saatte bir yapılmakta ise son uygulamadan 24 saat sonra hastalara SH infüzyonu verilir. Fibrinolitik tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda, fibrinolitik ilacın ikinci kez kullanılması söz konusu değildir. Fibrinolitik tedavinin ikinci kez verildiği hastalarda ciddi kanama %15, mortalite ise %38 oranında saptanmaktadır.⁽⁴⁾ Girişimsel kateter veya cerrahi yöntemlerle pulmoner embolektomi ise kanama riski nedeniyle fibrinolitik tedavi alamayan, fibrinolitik tedaviye yanıt alınamayan veya durumu kritik olup sistemik fibrinolitik tedavinin etkili olma süresini bekleyemeyecek durumda olan masif PE'li hastalarda yeterli deneyim varlığında önerilmektedir.

4.12.4.3.Kontrendikasyonlar

Fibrinolitik tedavinin mutlak ve göreceli kontrendikasyonları tablo 11'de gösterilmiştir.^(88,92) Göreceli kontrendikasyonların varlığında, karar aşamasında risk-yarar dengesi gözetilir. Mutlak kontrendikasyonlar, hayati tehlike arz eden yüksek riskli PE'de göreceli duruma gelebilir.

Tablo 11. Pulmoner Embolide Fibrinolitik Tedavinin Kontrendikasyonları

Fibrinolitik Tedavinin Kontrendikasyonları	
Mutlak kontrendikasyonlar	Rölatif kontrendikasyonlar
Aktif iç kanama ya da kanama riski	Son 6 ay içinde geçici iskemik atak
Aktif intrakraniyal kanama-kuşkusu	Gebelik veya postpartum ilk hafta
Hemorajik veya nedeni bilinmeyen inme	Komprese edilemeyecek invaziv girişim yeri
Son 6 ay içinde iskemik inme	Travmatik resüsitasyon
SSS tümörleri	Refrakter hipertansiyon (SKB>180 mmHg)
İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyon-anevrizma	İlerlemiş karaciğer hastalığı
Son 3 haftada majör travma/cerrahi/kafa travması	İnfektif endokardit, diyabetik retinopati
Son 1 ayda gastrointestinal kanama	Aktif peptik ülser
	Geçirilmiş iç kanama
	Oral antikoagülan tedavi

*Hayatı tehdit eden pulmoner embolide tümü rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilmelidir.⁽¹⁾

4.12.4.4.Kanama Komplikasyonları

Fibrinolitik tedavi uygulanan hastalarda kanama riski artar ve intrakraniyal hemoraji görülebilir. Yapılan çalışmalarda bildirilen majör kanama oranı yaklaşık %13'dür.⁽⁴⁶⁾ ICOPER (International Cooperative PE Registry) çalışmasında majör kanama oranı %21,7 olarak bulunmuşken intrakraniyal veya fatal hemoraji %1,8-3 olarak bulunmuştur.^(4,46) Tedaviye başlamadan önce PE tanısının kesinleştirilmesi ve kanama riskini arttıran faktörlerin göz önüne alınması önemlidir. İntrakraniyal kanama riski hastada serebral sistemde anevrizma, tümör, enfarktüs, travma veya cerrahi girişim söz konusu ise yükselmektedir. İntrakraniyal kanamadan şüphelenildiğinde ilaç infüzyonu hemen kesilmelidir. Menstrüasyon, fibrinolitik tedavi için bir kontrendikasyon değildir.⁽⁴⁾ Gebelikte fibrinolitik tedavinin etkinliği ve güvenilirliği yeterli miktarda araştıran kontrollü çalışmalar yoktur. Maternal hemoraji riski yüksektir ancak masif PE hastalarında fibrinolitik tedavi verilmelidir. Fibrinolitik ilaç verildikten sonra kanama damara giriş yerinden, gastrointestinal sistemden, retroperitoneal veya intrakraniyal bölgeden gelişebilir. Bu yüzden fibrinolitik tedavi planlanan hastalarda, özellikle arteriyel ve büyük damarların ponksiyonu ile kateterizasyon gerektiren, konvansiyonel pulmoner anjiyografi gibi invaziv tanısal işlemlerden uzak durulmalıdır. Kanama damara giriş yerinde ise elle baskı yapılması yeterli olabilir. En ciddi kanama

komplkasyonu intrakraniyal olanıdır. Ciddi kanama oluştuğunda bile fibrinolitik ilacın kesilmesi ile kanama kontrolü genellikle yapılabilir. Masif ve sürekli kanamalarda kriyopresipitat infüzyonu verilir. Kriyopresipitat infüzyonu yetersiz kaldığında ise taze donmuş plazma (faktör V ve VIII kaynağı), trombosit süspansiyonu ve antifibrinolitik ilaçlar verilir.⁽⁷³⁾

4.12.4.5.Submasif Pulmoner Embolide Fibrinolitik Tedavi

Fibrinolitik tedavi uygulaması submasif PE'li hastalarda netlik kazanmamıştır. Prognozu kötü olan yüksek riskli alt grubu belirlemek amacıyla, ileri risk değerlendirmesi yapılmalı, fibrinolitik verilmesi gerekenler saptanmalıdır. Bu değerlendirmede submasif (orta riskli) hastalar, yüksek riskli submasif (orta-yüksek riskli grup) ve düşük riskli submasif (orta-düşük riskli grup) PE hastaları olarak gruplandırılmaktadır.⁽¹⁾ Klinik skorlamalar (PESI, sPESI), RV disfonksiyon belirteçleri (EKO, BT, BNP/NT-proBNP, EKG bulguları), miyokard hasarı belirteçleri (kardiyak troponinler), hipoksemi düzeyi ve mental durum, olanaklar ölçüsünde birlikte değerlendirilip hastalığın şiddetini belirler ve fibrinolitik uygulanacak kötü prognozlu submasif PE hastalarını saptamamıza yardımcı olurlar.^(46,71,72,80) Kardiyak belirteçlerin eşik değerleri tartışmalı olmakla birlikte, Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association-AHA) masif ve submasif PE tedavisi ile ilgili yayınladığı raporda; BNP>90 pg/mL, NT-proBNP>500 pg/mL, cTnT>0.1 ng/mL, cTnI >0,4 ng/mL üzerinde saptanan değerlerin yüksek riskli submasif hastaları belirlemek amacıyla kullanılabileceği yazmaktadır.⁽⁸⁰⁾ Özellikle 75 yaşın üzeri hastalarda kanama riski belirgin olarak arttığı için ileri yaşlarda fibrinolitik tedavisi planlanan, kanama riski düşük ancak yüksek riskli submasif hasta grubunda azaltılmış doz/yarı doz fibrinolitik tedavisi verilebilir. Bu grupta eğer kanama riski orta veya yüksek ise fibrinolitik tedavi uygun değildir. Ayrıca yüksek riskli submasif PE hastalarında fibrinolitik tedaviye alternatif olarak girişimsel olarak ultrasonik kateterle çok düşük dozlarda lokal fibrinolitik uygulaması yapılabilmektedir ancak bunun için deneyimli bir ekip gerekmektedir.

4.12.4.6.Azaltılmış Doz Alteplaz Tedavisi

Rekombinan doku plazminojen aktivatörü, PE'de en sık kullanılan fibrinolitik ilaçtır. Bu ajanın PE için dozu 2 saatte 100 mg şeklinde onaylanmıştır. Bu dozun serebral hemoraji gibi majör hemorajik komplkasyonlara yol açtığı saptanmıştır. Son yıllarda azaltılmış doz rt-

PA (0,6 mg/kg, maksimum 50 mg/2 saat infüzyon) verilmesinin, standart doz kadar etkin olmasının yanı sıra kanama açısından daha güvenli olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Beş çalışmayı inceleyen bir meta-analizde; majör kanamanın, azaltılmış doz rt-PA uygulanan hastalarda standart doz uygulananlara kıyasla daha az olduğu, buna karşılık PE nüksü ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından ise fark olmadığı görülmüştür.⁽⁹³⁾



5.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız kesitsel, retrospektif olarak planlandı. Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul’undan 17.05.2018 tarih 3982-GOA protokol numaralı 2018/12-03 karar numaralı ve 04.10.2018 tarih 3982-GOA protokol numaralı 2018/24-28 kararlar ile onay alındı.

Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (DEÜTFH) Acil Servisi’ne 01.01.2010 - 28.08.2018 tarihleri arasında başvuran ve pulmoner emboli tanısı ile fibrinolitik tedavi alan 18 yaş üstündeki hastaları dâhil edildi. Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden göğüs konsültasyonu istenilen ve fibrinolitik ilaç verilen hastalar tespit edildi. Radyolojik olarak PE tanısı konulmuş (radyoloji resmi raporu ile) hastalar ile vital bulgularındaki anstabilite nedeniyle kesin tanısı konulamadan klinik ön tanı ve tanıyı destekleyen laboratuvar veya görüntüleme bulguları nedeniyle ampirik olarak fibrinolitik tedavi verilen hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların elektronik dosyaları ve hastane arşivinden temin edilen hemşire takip formları incelendi ve araştırmacı tarafından veri kayıt formuna işlendi. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), kronik hastalıkları (hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek yetmezliği gibi), pulmoner emboli için risk faktörleri (obezite, KKY, seyahat, KOAH, malignite, geçirilmiş PE veya DVT), görüntüleme sonuçları, EKO sonuçları, laboratuvar sonuçları (troponin, INR, APTT, D-dimer, lökosit, hemoglobin, trombosit, MPV, RDW, kreatinin, GFR), semptomlarının ne zaman başladığı, kapı-iğne zamanı, acilde ve hastanede kalış süreleri, uygulanan fibrinolitik tedavi ve dozu veri kayıt formuna kaydedildi. Hastaların hemodinamik parametre takipleri (kan basıncı, nabız, solunum sayısı, periferik oksijen satürasyonu ve ateş) hastaneye başvuru anında, fibrinolitik tedavinin başlama öncesi ve tedavi başladıktan sonraki 4. saatte kaydedildi. Takipteki vital parametrelerin kendi aralarındaki değişiklikleri değerlendirilirken; SKB’de >10 mmHg’lık, DKB’de >5 mmHg’lık, nabızdaki >10 atım/dakikalık ve oksijen satürasyonundaki > %3’lük değişimler anlamlı değişiklik var olarak kaydedildi.

Hastaların sonlanımları, troponin değerleri, PESI skoru ve Pulmoner BT anjiyografiye göre trombüsün yerleşim yeri ile mortalite karşılaştırıldı. Fibrinolitik tedavi verilen hastalarda oluşan komplikasyonlar ve bu hastalara uygulanan girişimler incelendi. Kontrendikasyonu olmasına rağmen fibrinolitik tedavi verilen hastalar incelendi. Veriler “Çalışma Veri Formu” na ve SPSS’e kaydedildi. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde,

sayısal değişkenler için çeyrek değerler arası değerler (IQR) olarak, verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığı koşulda Student-t Test, sağlanmadığı koşulda Mann Whitney U testi ile yapıldı. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farklar Ki-Kare Analizi ile test edildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelendi ve $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.



6. BULGULAR

Çalışmamıza, acil servise başvuran ve PE tanısı ile fibrinolitik tedavi alan 79 hasta dâhil edildi.

6.1. Demografik ve Klinik Veriler

Hastaların 31'i erkek (%39.2) ve 48'i kadın (%60.8) ve yaş ortalaması 69.3 ± 16.2 idi. Hastaların 43'ünde (%54.4) PE için en az bir risk faktörü vardı. Bunların içinde en sık saptanan risk faktörleri aktif malignite (%21.5), KKY (%21.5) ve KOAH (%12.7) olarak bulundu. Hastaların 36'sında (%45.6) ise hiçbir risk faktörü olmadığı saptandı.

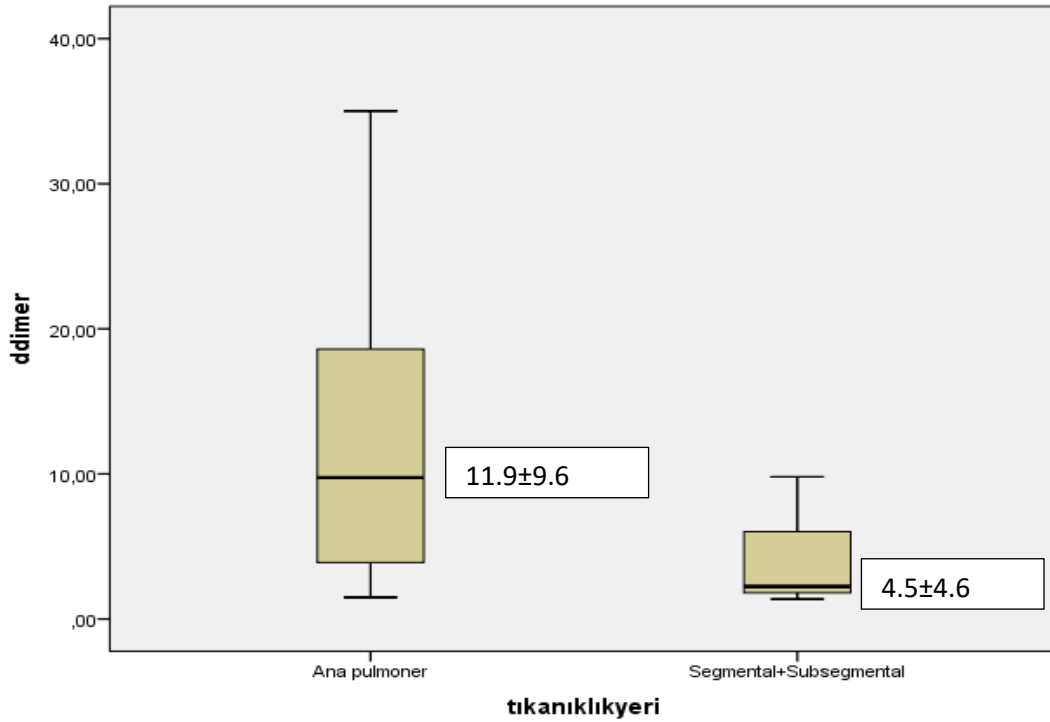
6.2. Tanısal Süreçler

Çalışmaya alınan 79 hastanın, 71'ine kontrastlı pulmoner BT anjiyografi çekildiği saptandı. Bu hastaların 70'inde, pulmoner arterlerde trombüse ait dolum defekti tespit edildi. Bunların 65'inde (%92.9) ana pulmoner arter içinde, beş hastada (%7.1) segmental veya subsegmental dallar içinde trombüs görüldü. Dolum defekti saptanmayan bir hastanın pulmoner BT anjiyografisinde dolum defekti görülmemesine rağmen yüksek klinik şüphe, vital bulgulardaki anstabilite ve EKO'da RV yüklenme bulguları olması nedeniyle fibrinolitik tedavi uygulandığı tespit edildi. Geri kalan 8 hastaya pulmoner BT anjiyografi çekmeden, yüksek klinik şüphe ve PE'yi destekleyen EKO bulguları ile ampirik olarak fibrinolitik tedavi uygulandığı görüldü.

6.3. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Hastaların 58'inin (%73.4) EKG verilerine erişildi; bunların 11'inde (%19) normal sinüs ritmi, 16'sında (%27.6) sinüs taşikardisi, 14'ünde (%24.1) V_{1-4} derivasyonlarında T negatifliği, 13'ünde (%22.4) atriyal fibrilasyon (AF), 10'unda (%17.2) RBBB ve dokuzunda (%15.5) $S_1Q_3T_3$, bulgusuna rastlandı.

D-dimer testinin çalışıldığı 48 hastanın hepsinde sonuç normal sınırların üzerindeydi ve ortalaması 12.9 ± 11 $\mu\text{g/L}$ (aralık 1.4 - 36.4 $\mu\text{g/L}$) idi. Hem d-dimer düzeyi ölçülen hem de pulmoner BT anjiyografi çekilen 41 hasta vardı. Bunlardan ana pulmoner arter tıkanıklığı olan 38 hastanın d-dimer ortalaması 11.9 ± 9.6 $\mu\text{g/L}$ iken, segmental veya subsegmental arter tıkanıklığı olan üç hastanın d-dimer ortalaması 4.5 ± 4.6 $\mu\text{g/L}$ idi. Tıkanıklık yerine göre d-dimer düzeyi ortalamaları arasında fark yoktu ($p=0.096$) (Grafik 1).



Grafik 1. Pulmoner BT Anjiyografideki Tıkanıklık Yeri Göre D-dimer Ortalamaları

Hastaların PESI ortalamaları 136.3 ± 52.2 (%95 GA:124.6-148.0) olarak hesaplandı. Ana pulmoner tıkanıklığı olan 65 hastanın PESI ortalaması 132.3 ± 52.5 (%95 GA:119.3-145.2), segmental veya subsegmental tıkanıklığı olan beş hastanın ise 156.4 ± 43.2 (%95 GA:102.7-210.1) olarak bulundu ($p=0.320$). PESI sınıflaması ile pulmoner BT anjiyografideki tıkanıklık yeri karşılaştırılması tablo 12’de verildi.

Tablo 12. PESI Sınıflaması ile Pulmoner BT Anjiyografideki Tıkanıklık Yeri Karşılaştırılması

Risk sınıfı	Tıkanıklık yeri		Toplam n (%)
	Ana Pulmoner n (%)	Segmental+Subsegmental n (%)	
I (≤ 65)	4 (6.2)	0	4 (5.7)
II (66-85)	10 (15.4)	0	10 (14.3)
III (86-105)	7 (10.8)	1 (20)	8 (11.4)
IV (106-125)	11 (16.9)	0	11 (15.7)
V (≥ 125)	33 (50.8)	4 (80)	37 (52.9)
Toplam	65 (100)	5 (100)	70 (100)

Çalışmaya dâhil edilen 75 hastanın ilk troponin I ölçümü mevcuttu, bunların 34'ünün ikinci ve 17 hastanın da üçüncü troponin I ölçümü mevcuttu. Troponin I ölçümleri tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Troponin I Ölçüm Sayısına Göre Median, IQR ve Eşik Değeri Geçen Hasta Yüzdesi

	n	Median (ng/mL)	IQR (ng/mL)	Eşik üstü n (%)
İlk troponin I ölçümü	75	0.144	0.050 -0.330	54 (72.0)
İkinci troponin I ölçümü	34	0.249	0.082-0.815	29 (85.3)
Üçüncü troponin I ölçümü	17	0.090	0.041-0.200	10 (58.8)

Troponin I ölçümleri yapılan hastalar PESI risk sınıflamasına göre gruplandırılıp troponin I düzeylerinin ortalamasına bakıldı (Tablo 14).

Tablo 14. PESI Sınıflamasına Göre Troponin Düzey Ortalamaları

Risk Sınıfı	Troponin 1 (ng/mL) (n)	Troponin 2 (ng/mL) (n)	Troponin 3 (ng/mL) (n)
I	0.36 (4)	0.52 (2)	0.03 (2)
II	0.27 (10)	0.35 (6)	0.22 (2)
III	0.29 (9)	0.09 (5)	0.06 (3)
IV	0.22 (12)	1.47 (5)	0.12 (2)
V	0.44 (40)	1.04 (16)	0.27 (8)

PESI V grubundaki hastaların troponin I düzey ortalaması ile PESI I-IV arasındaki hastaların troponin I düzey ortalaması arasında fark yoktu. (1, 2 ve 3. ölçümler için sırasıyla $p=0.384$, $p=0.262$, $p=0.124$)

PESI sınıflamasına göre hastaların mortaliteleri tablo 15'te gösterildi. En yüksek mortaliteye sahip olan grup PESI V olan hastalar idi.

Tablo 15. PESI Sınıflamasına Göre 30 Günlük Mortalite

PESI	n	Mortalite	%
I	4	1	25
II	11	2	18
III	9	3	33
IV	12	2	17
V	43	23	54

Ana pulmoner tıkanıklığı olan 65 hastanın MPV düzey ortalaması (8.5 ± 1.0 fL) segmental/subsegmental tıkanıklığı olan beş hastanın MPV düzeyine göre (9.6 ± 1.2 fL) anlamlı olarak daha yüksek idi, ($p=0.029$). RDW düzey ortalaması incelendiğinde ise ana pulmoner tıkanıklığı olan hastaların RDW düzey ortalaması ile (15.7 ± 3.0) segmental/subsegmental tıkanıklığı olan hastalarındaki (17.1 ± 3.0) arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.130$).

Hastaların 73'üne EKO yapıldığı tespit edildi. Bunların yedisinde (%9.6) EKO bulguları tamamen normal, 61'inde (%83.6) RV yüklenme bulguları, 50'sinde (%68.5) d-shape, 28'inde (%38.4) yüksek PAB ve dokuzunda (%12.3) McConnel bulgusu mevcuttu.

EKO bulgusu normal olan yedi hastaya fibrinolitik tedavi verilme nedeni araştırıldı. Bu hastaların hepsinde BT anjiyografilerinde ana pulmoner arter tıkanıklığı olduğu ve altısında hipotansiyon, bir hastada ise pulmoner BT anjiyografide sağ ventrikülün sol ventriküle oranı 0.9'dan büyük olması ve tedaviye dirençli hipoksemi nedeniyle fibrinolitik tedavi verildiği saptandı. Bu hastaların dördünün başvurudan sonraki ilk 30 gün içinde kaybedildiği saptandı. Bir hastanın 45 gün sonra, bir hastanın 60 gün sonra kaybedildiği, bir hastanın ise uzun dönem sağ kalımı sağlandığı tespit edildi.

6.4. Fibrinolitik Tedavi İle İlgili Veriler

Hastaların 77' sine (%97.4) alteplaz, ikisine (%2.5) streptokinaz verildiği görüldü. Streptokinaz tedavi rejiminin 250.000 IU/saat (30 dakika boyunca) ve sonrasında 100.000 IU/saat 23.5 saat boyunca infüzyon olduğu görüldü. Alteplaz alan hastalara ise sekiz farklı rejimde uygulama yapıldığı, bunların içinde ise en sık (% 63.6) 100 mg alteplaz'ın 2 saatlik infüzyonu şeklinde uygulandığı görüldü.

Tablo 16. Alteplaz Uygulama Dozu ve Süresi

Alteplaz dozu, uygulama süresi	n (%)
100 mg, 2 saat infüzyon	49 (63.6)
50 mg, bolus	13 (16.9)
50 mg, 2 saat infüzyon	5 (6.5)
15 mg bolus + 85 mg 2 saat infüzyon	4 (5.2)
100 mg, bolus	2 (2.5)
50 mg, 1 saat infüzyon	2 (2.5)
100 mg, 1 saat infüzyon	1 (1.3)
15 mg bolus+ 40 mg, 30 dk infüzyon + 30 mg 1 saat infüzyon	1 (1.3)
Toplam	77 (100)

Acil servise başvuru anından itibaren, hastaların 49'una (%62.0) ilk 12 saat içinde, 10'una (%12.7) 12-24 saat içinde, 20'sine de (%25.3) 24 saatten sonra fibrinolitik tedavi uygulandığı görüldü.

6.5. Fibrinolitik Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Hastaların acil servise başvuru, fibrinolitik tedavi başlama anı ve tedavi başlangıcından sonraki 4. saatte ölçülen vital bulguları tablo 17'de gösterilmiştir. Bu hastaların 12'si kardiyak arrest nedeniyle kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) sırasında fibrinolitik tedavi alanlardı, bu yüzden vital bulguları o sırada bulunmamaktaydı. 20 hastanın ise sevk olmaları, takipte ölmüş olmaları veya dosyalarında eksik veri olması gibi nedenlerle 4. saat vital bulgularına erişilemedi. Hastaların 47'sinin (%59.5) hem fibrinolitik öncesi hem de fibrinolitik başladıktan 4 saat sonraki vital bulguları ölçülebildi. Bu nedenle tedavi öncesi ölçümler ile tedavinin 4. saati arasındaki ölçümlerin düzeyleri arasındaki farkı araştıran analize bu 47 hastanın verisi katıldı.

Tablo 17. 0.saat ve 4.saat Vital Bulgu Ortalamaları / Median Değerleri

	Başvuru Ortalama $\pm$ SS (GA) veya Ortanca (IQR)	0. saat Ortalama $\pm$ SS (GA) veya Ortanca (IQR)	4. saat Ortalama $\pm$ SS (GA) veya Ortanca (IQR)	# p
SKB (mmHg)	*117 $\pm$ 29 (110-124)	*112 $\pm$ 23 (105-119)	**111 (101-131)	0.181
DKB (mmHg)	*78 $\pm$ 20 (73-83)	**70 (62-82)	*74 $\pm$ 13 (70-78)	0.654
Solunum Sayısı (Soluk/dk)	**24 (18-26)	**24 (20-25)	**22 (20-24)	0.259
Nabız (Atım/dk)	**100 (82-122)	*104 $\pm$ 22 (97-111)	*93 $\pm$ 17 (88-98)	0.0001
SatO₂ (%)	**91 (85-96)	**95 (91-97)	*96 $\pm$ 4 (94-96)	0.011

*Normal dağılıma uyduğu için ortalama $\pm$ SS ve güven aralığı olarak verildi.

**Normal dağılıma uymadığı için median ve IQR olarak verildi.

p değeri, 0. ve 4. saat arasındaki vital bulguların karşılaştırılmasına aittir.

Hastaların hastaneye başvuru, fibrinolitik öncesi ve fibrinolitik başladıktan sonraki 4. saat vital bulgularına bakıldığında; fibrinolitik öncesinde SKB ölçülen 67 hastanın 20'sinde (%29.9) <90 mmHg olduğu, ikisinde ise (%2.9) hastaneye başvurusundaki SKB'dan 40 mmHg'dan daha fazla düştüğü saptandı. Sonuç olarak, 12 kardiyak arreste de fibrinolitik tedavi verildiği göz önüne alınarak hemodinamik anstabilite nedeniyle toplam 34 hastaya (%43) hasta fibrinolitik tedavi verildiği görüldü. Tablo 18'de hastaların demografik özellikleri, fibrinolitik dozları, fibrinolitik tedavi başlamasından hemen öncesi ve fibrinolitik tedavi başlangıcından sonraki 4. saat vital bulguları gösterilmiştir.

Tablo 18. Hastaların Demografik Özellikleri, Fibrinolitik Uygulama Rejimleri, Tedavi Başlangıç ve 4. saatindeki Vital Bulguları

No	Yaş	Cins	Doz	Kan Basıncı (mmHg)		Nabız (Atım/dk)		Oksijen Satürasyonu (%)	
				0. saat	4. saat	0. saat	4. saat	0. saat	4. saat
1	71	K	100/2 saat	143/104	111/68	117	98	91	93
2	47	E	100/2 saat	103/67	115/81	136	118	97	96
3	63	K	100/2 saat	119/73	101/75	96	91	97	99
4	58	E	100/2 saat	137/98	128/79	93	86	96	92
5	72	K	100/1 saat	113/80	101/61	77	82	98	99
6	64	E	100/2 saat	88/53	99/62	63	69	95	94
7*	100	K	100 bolus	-	-	-	-	-	-
8	68	K	100/2 saat	156/99	160/81	124	117	80	92
9	91	K	100/2 saat	94/62	110/69	87	85	94	96
10	57	E	100/2 saat	126/98	101/73	123	107	94	94
11	66	K	100/2 saat	111/61	106/79	123	81	81	91
12	94	K	50/1 saat	78/31	-	100	63	95	-
13*	68	E	50 bolus	-	103/71	-	103	-	100
14*	71*	E	50 bolus	-	90/67	-	74	-	100
15	69	E	100/2 saat	57/33	130/64	155	107	97	97
16	34	E	100/2 saat	84/50	86/57	127	116	98	94
17	85	K	100/2 saat	116/70	131/70	84	73	97	100
18	73	K	50/2 saat	94/63	120/74	106	101	93	94
19*	68	K	50 bolus	-	-	-	-	-	-
20	65	K	15 bolus + 85/2saat	83/45	140/102	123	106	93	96
21*	55	E	50+50 bolus	-	165/96	-	96	-	99
22	21	K	100/2 saat	107/70	139/99	128	95	95	92
23	73	K	100/2 saat	114/73	110/73	117	107	90	93
24	24	E	100/2 saat	121/76	104/62	90	69	96	98
25	50	E	100/2 saat	120/75	132/62	85	90	93	97
26	95	K	15 bolus + 85/2saat	80/56	134/97	120	81	94	94
27	85	K	100/2 saat	82/64	97/67	108	85	80	98
28	91	K	15 bolus + 85/2saat	93/71	92/62	86	77	90	91
29	73	E	100/2 saat	97/62	95/52	116	87	91	95
30	77	E	100/2 saat	100/65	106/86	117	120	96	98
31 [#]	76	K	50 bolus	123/96	110/91	114	106	87	96
32*	75	K	50 bolus + 50/1saat	-	149/56	-	104	-	100
33	42	K	100/2 saat	126/99	153/89	129	88	91	93
34	32	K	100/2 saat	100/71	103/85	106	88	92	99
35	79	E	100/2 saat	152/106	140/91	103	115	88	87
36	60	K	100/2 saat	175/129	126/86	106	94	94	95
37*	79	K	50 bolus	-	90/41	-	84	-	92
38	86	E	100/2 saat	97/68	123/85	88	77	98	98
39	73	K	50/ 1 saat	110/72	104/67	75	100	99	98
40	47	E	15 bolus + 85/2saat	141/109	119/86	130	95	94	97
41	68	K	100/2 saat	129/83	109/73	91	78	92	95
42	77	K	100/2 saat	54/32	162/95	89	102	89	80
43	86	K	15 bolus + 40/0.5 saat + 30/1saat	85/45	72/44	78	70	96	100
44	66	K	100/2 saat	104/71	94/59	121	93	100	95
45	66	K	100/2 saat	119/110	-	127	-	92	-
46	76	K	100/2 saat	120/70	111/74	110	79	90	96
47*	77	E	50 bolus + 50 bolus	-	110/72	-	141	-	94
48	80	E	100/2 saat	62/40	-	80	-	100	-
49*	61	E	50 bolus	-	-	-	-	-	-
50	73	E	100/2 saat	160/102	-	105	-	90	-
51	86	K	100/2 saat	69/49	-	111	-	93	-
52	85	K	100/2 saat	80/50	-	112	-	95	-
53	63	E	100/2 saat	80/40	-	130	-	85	-

54	59	K	50/2 saat	80/60	-	87	-	97	-
55	89	E	100/2 saat	90/50	-	94	-	94	-
56	76	K	100/2 saat	90/60	-	110	-	85	-
57	84	K	100/2 saat	68/49	-	80	-	69	-
58	72	K	50/2 saat	80/40	-	95	-	92	-
59	79	K	100/2 saat	60/30	-	124	-	64	-
60	74	K	100/2 saat	90/60	-	100	-	93	-
61	79	K	100/2 saat	105/67	-	80	-	97	-
62	41	E	100/2 saat	124/92	112/61	104	76	92	98
63*	81	K	100 bolus	-	-	-	-	-	-
64	73	K	100/2 saat	116/68	114/68	71	62	95	96
65	54	K	100/2 saat	115/70	-	80	-	92	-
66*	64	E	50 bolus	-	-	-	-	-	-
67	85	E	100/2 saat	87/54	76/48	76	87	100	98
68	74	E	100/2 saat	100/70	114/71	180	150	95	95
69	27	E	100/2 saat	104/72	120/78	116	112	96	100
70	63	E	100/2 saat	110/59	132/75	79	100	97	95
71	73	E	100/2 saat	149/80	164/84	92	88	95	97
72 [#]	63	K	50 bolus	90/60	-	102	-	93	-
73 [#]	85	E	50 bolus	102/74	-	74	-	100	-
74	62	K	250,000/ 0.5saat + 100,000/saat 23.5 saat	87/62	92/68	111	112	96	96
75	92	K	250,000/ 0.5saat + 100,000/saat 23.5 saat	85/49	-	74	-	85	-
76	72	K	100/2 saat	110/61	110/70	120	120	95	96
77	77	E	50/2 saat	100/60	-	140	-	85	-
78*	67	K	50 bolus	-	119/109	-	112	-	96
79	68	K	50/ 2 saat	157/82	144/81	92	87	98	93

*Kardiyak arrest olup kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında fibrinolitik tedavi verilen hastalar. Bu 12 hastanın altısının KPR' ye yanıt vermeyip ölümle sonuçlandığı görüldü.

[#] EKOS eşliğinde tedavi verilen 3 hasta. (EKOS: ekosonic endovasküler sistem)

6.6. Fibrinolitik Tedavi Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi

Fibrinolitik tedavi sonrası gelişen komplikasyonlar incelendiğinde; toplamda 17 hastada (%21.5) komplikasyon geliştiği, 10 hastada gelişen komplikasyona yönelik girişim yapıldığı saptandı. Yedi hastada (%8.9) mukozal kanama, dört hastada (%5.1) batın içi kanama ve altı hastada (%7.6) cilt altı kanama, birer hastada (%1.3) hemoptizi, kafa içi kanama ve vajinal kanama görüldü. Komplikasyon gelişen hastaların yedisinin (%41.2) 30 gün içinde öldüğü görüldü.

Tablo 19'da hastaların yaş, cinsiyet, fibrinolitik dozu, fibrinolitik tedavi komplikasyonları, komplikasyonlara yönelik uygulanan tedavi, sonlanımları, hastanede yatış süreleri ve 30 günlük mortaliteleri verildi.

Tablo 19. Fibrinolitik Uygulamaya Bağlı Gelişen Komplikasyonlar, Girişimler ve Hasta Sonlanımları

Yaş	Cins	Dozu ve süresi (mg/saat)	Komplikasyon	Komplikasyona Yönelik Uygulanan Tedavi	Sonlanım	Yatış Süresi (gün)	30 günlük mortalite
71	K	100/2 saat	Diş eti kanaması	-	Taburcu	14	Yaşıyor
47	E	100/2 saat	Epistaksis	Nazal tampon uygulaması	Ölüm	2	Ölüm
57	E	100/2 saat	Konjonktival kanama	Medikal tedavi	Taburcu	16	Yaşıyor
94	K	50/1 saat	Hemoptizi + havayolu tıkanıklığı intravenöz girişim yerinde kanama	3 ünite taze donmuş plazma replasmanı + entübasyon	Ölüm	3	Ölüm
34	E	100/2 saat	Epistaksis	Tampon	YB yatış, ölüm	6	Ölüm
73	K	50/2 saat	Epidural kanama	Medikal tedavi (Anti epileptik)	Taburcu	18	Yaşıyor
50	E	100/2 saat	Önceki koroner anjiyografi yerinden kanama	Kanama yerine bası	Taburcu	18	Yaşıyor
85	K	100/2 saat	İntravenöz girişim yerinde kanama	-	Taburcu	21	Yaşıyor
73	E	100/2 saat	Epistaksis	-	Taburcu	9	Yaşıyor
79	K	50 bolus	Dalak hematomu+ intraabdominal kanama	2 ünite eritrosit replasmanı + splenektomi	YB yatış, taburcu	24	Yaşıyor
47	E	15 bolus + 85/2saat	Konjonktival kanama + diş eti kanaması	-	Taburcu	9	Yaşıyor
86	K	15 bolus + 40/0.5 saat + 30/1saat	Konjonktival kanama + intravenöz girişim yerinde kanama	-	YB yatış, ölüm	9	Ölüm
85	E	100/2 saat	İntravenöz girişim yerinde kanama + cilt altı hematom	-	Taburcu	25	Yaşıyor
74	E	100/2 saat	GİS kanama	3 ünite eritrosit replasmanı	YB yatış, ölüm	11	Ölüm
92	K	250,000/0.5saat + 100,000/saat 23.5 saat	Cilt altı kanama	5 ünite eritrosit replasmanı + bandaj	YB yatış, taburcu	26	Yaşıyor
72	K	100/2 saat	GİS kanama+ vajinal kanama	-	YB yatış, ölüm	53	Yaşıyor
77	E	50/2 saat	GİS kanama	1 ünite eritrosit replasmanı	Ölüm	21	Ölüm

Komplikasyonları etkiyebilecek faktörler incelendiğinde; cinsiyet, hipotansiyon varlığı, yaş, trombosit düzey ortalamaları, INR düzey ortalamaları ve alteplaz dozuna göre kanama oranları tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Fibrinolitik Tedavi Komplikasyonlarıyla İlişkili Olabilecek Faktörler

	Cinsiyet		Hipotansiyon		Yaş	Trombosit	INR*	Alteplaz dozu	
	E	K	Var	Yok	Median IQR	Median IQR	Median IQR	Yarı doz verilen n (%)	Tam doz verilen n (%)
Gelişen	9	8	8	9	73 53,5 - 85	219.000 149000-237000	1,16 1,09 -1,35	4 (20)	12 (21.1)
Gelişmeyen	22	40	26	36	71,5 63 - 79	214.500 160000-272500	1,14 1,08 -1,27	16 (80)	45 (78.9)
p	0.192		0.705		0.550	0.575	0.620	1	

*INR verileri 69 hasta sayısı ile hesaplanmıştır.

6.7. Kontrendikasyonu Olup Fibrinolitik Tedavi Verilen Hastalar

Dört hastada fibrinolitik tedavi için kontrendikasyon olmasına rağmen fibrinolitik tedavi uygulandığı görüldü. Bu hastaların klinik bulguları aşağıda verilmiştir:

Birinci hasta: 73 yaşında kadın hastanın, başvurusundan beş gün önce yüksek enerjili araç içi trafik kazası geçirme öyküsü mevcut olduğu görüldü. Hastanın fibula, klavikula ve kot fraktürleri mevcut. Kaza sonrası posttravmatik amnezi tarifleyen hastanın kafa travması nedeniyle fibrinolitik tedavi için kontrendikasyonu olduğu tespit edildi. Hastanın pulmoner BT anjiyografide ana pulmoner arter tıkanıklığı, EKO’da sağ ventrikül yüklenme bulgularının olması ve acil servis izleminde hipotansiyon gelişmesi üzerine fibrinolitik tedavi kararının verildiği görüldü. Fibrinolitik tedavi sonrası sol temporal bölgede epidural hematoma geliştiği, hastaya herhangi bir cerrahi girişim uygulanmadığı, anti epileptik tedavi başlandığı, göğüs hastalıkları servisine yatırıldığı ve 18 gün sonrasında taburcu edildiği tespit edildi.

İkinci hasta: 50 yaşında erkek hastanın, iki gün önce zemin düşmesi nedeniyle minör kafa travması geçirdiği ve bir gün önce koroner anjiyografi nedeniyle arteriyel girişim öyküsü olduğu görüldü. Hastanın pulmoner BT anjiyografide bilateral ana pulmoner arter tıkanıklığı ve EKO’da RV yüklenme bulgularının olması nedeniyle fibrinolitik tedavi uygulandığı görüldü. Bu hastada koroner anjiyografi girişim yerinde hematoma geliştiği, kum torbası ile hematoma bölgesine baskı uygulandığı, sonrasında göğüs hastalıkları servisine yatırıldığı görüldü. Herhangi bir ek girişim uygulanmayan hastanın 17 gün sonra servisten taburcu edildiği tespit edildi.

Üçüncü hasta: 72 yaşında kadın, bilinen akciğer kanserine bağlı beyin ve sürrenal metastazı mevcuttu. Hastanın bilateral ana pulmoner arter tıkanıklığı ile birlikte hipotansiyon gelişmesi üzerine hastaya yarı doz fibrinolitik tedavisi verildiği görüldü. Herhangi bir

komplike gelişmeyen hastanın dört gün acil serviste takip edildikten sonra dış merkeze sevk edildiği tespit edildi. Ölüm bildirim sistemi (ÖBS) üzerinden kontrol edildiğinde hastanın dış merkezde 20 gün sonra öldüğü tespit edildi.

Dördüncü hasta: 81 yaşında kadın hastanın, başvurusundan 15 gün önce gastrointestinal sistem kanama nedeniyle 10 gün hastanede yatış öyküsü mevcuttu. Pulmoner BT anjiyografide segmental ve subsegmental arter tıkanıklığı saptanan hastaya, acil servisteki takibi sırasında kardiyak arrest olması nedeniyle fibrinolitik tedavi uygulandığı görüldü. KPR'ye yanıt alınamayan hastanın, kaybedildiği tespit edildi.

6.8. Sonlanım

Çalışmaya dâhil edilen hastalardan 40'ının (%50.6) 6 ay içerisinde, 31'inin (%39.2) ilk 30 günde öldüğü saptandı. İlk 30 gün içerisinde ölen hastaların, 26'sı (%32.9) acil servis, göğüs hastalıkları servisi veya yoğun bakımlarında öldüğü, 4'ünün (%5) sevk edildiği hastanede ve birinin (%1.3) kendi isteği ile taburcu olduktan sonra öldüğü saptandı.

Tablo 21. Hastaların Takip Edildikleri Servis ve 30 Günlük Sonlanımları

Sonlanım	n	%
Acil serviste takip ve taburcu	1	1.3
Acil serviste ölüm	14	17.7
Göğüs hastalıkları servisinde takip ve taburcu	33	41.8
Göğüs hastalıkları servisinde ölüm	5	6.3
Yoğun bakımlarda takip ve taburcu	8	10.1
Yoğun bakımlarda ölüm	7	8.9
Sevk edilen merkezde takip ve taburcu	7	8.9
Sevk edilen merkezde ölüm	4	5.1
Toplam	79	100

Hipotansiyonu olan ve pulmoner BT anjiyografi çekilen 19 hastanın hepsinin ana pulmoner arter tıkanıklığı vardı. Hipotansiyonu olmayan ve pulmoner BT anjiyografi çekilen 42 hastanın ise 39'unun ana pulmoner arter tıkanıklığı mevcuttu ($p=0.545$).

Ölen 40 hastanın vital bulguları değerlendirildiğinde; Kardiyopulmoner arrest olması nedeniyle 12 hastanın kan basıncı verileri bulunmamaktaydı. Hipotansif olan 22 hastanın

12'si (%54.5), hipotansif olmayan 45 hastanın ise 10'u (%22.2) 30 gün içinde kaybedilmişlerdi. Hipotansif olan hastaların ölüm oranı anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0.008$).

Kardiyopulmoner arrest nedeniyle fibrinolitik tedavi verilen 12 hastanın sonlanımları değerlendirildiğinde; ikisi hastane dışı kardiyak arrest idi. Bu iki hastanın biri ölümle sonuçlanırken diğerinde uzun dönem sağ kalımın sağlandığı tespit edildi. Diğer hastaların altısının KPR'ye yanıt vermediği (%50), üçünün 30 gün içerisinde, bir hastanın 2.5 ay, bir hastanın ise 4.5 ay sonra öldüğü görüldü. Bir hastada ise uzun dönem sağ kalımın sağlandığı tespit edildi.



Tablo 22. Mevcut Çalışmanın ve Literatürdeki Çalışmaların Karşılaştırılması-1

	Mevcut çalışma	ICOPER	PIOPED II	Bajaj ve Ark.	Zuın ve arkadaşları	Flumara ve ark.	SEATTLE II	ULTIMA
n	79	2454 (52 hastane)	824	334	76	104	150	59
Çalışma tipi	Kesitsel	Kesitsel	Prospektif	Kesitsel	Kesitsel	Kesitsel	Prospektif	Prospektif
Popülasyon	Fibrinolitik alan PE	Tüm PE tanısı alan	Olası PE olup BT çekilen n=824, PE saptanan n=192 (%23.3)	Tüm PE tanısı alan	Fibrinolitik alan PE (100 mg alteplaz, 2 saat infüzyon)	Fibrinolitik alan PE (100 mg alteplaz)	EKOS ile Fibrinolitik alan RV yüklenmesi ve PE (1 mg/h iki kataterden 12 saat, toplam 24 mg alteplaz)	RV yüklenmesi ve PE EKOS ile 10-20 mg alteplaz + Heparin (n=30) Heparin (n=29)
Yaş (ortalama)	69.3±16.2	62.3	51.4	65.8±16.4	64.7±9.1	51±18	59±16.1	63±14
Kadın/Erkek (%)	61/39	55/45	62/38	54/46	46/54	58/42	51/49	53/47
Risk faktörleri (%)	Malignite (21) PE/DVT (5)	Cerrahi (28.9) İmmobilite (28.1) PE/DVT (24.9) Malignite (22.5)	Sigara (50) Malignite (16) Cerrahi (15)	Malignite (27) PE/DVT (19) İmmobilite (15) Cerrahi (15)	-	PE/DVT (16) Cerrahi (15) Malignite (13)	DVT/PE (30)	Malignite (12)
Ek hastalıkları (%)	KKY (21) KOA (13) Obezite (4)	Obezite (29.2) KOA (12.4) KKY (10.5)	Astım (15) KKY (15) KOA (8)	Obezite (37) Sigara (27) KOA (10) KKY (9)	-	Obezite (55) KKY (10) KOA (8)	Obezite (55) İmmobilite (30) Diyabet (28)	HT (59) DM (17) KBY (15)
EKG (%)	Normal (19) Sinüzal taşikardi (27) Ön yüz T negatifliği (24) AF (22) RBBB (17) S ₁ Q ₁ T ₁ (9)	RBBB (16) AF (14)	-	Normal (53) Sinüzal taşikardi (31) S ₁ Q ₁ T ₁ (6) AF (6) Yeni gelişen AF (4) I.derece AV blok (1)	Sağ ventrikül yüklenme bulguları (64.5) : RBBB S ₁ Q ₁ T ₁ Ön yüz T negatifliği	-	-	-
Ekokardiyografi (%)	Normal (9.6) RV yüklenmesi (83.6) d-shape (68.5) Yüksek PAB (38.4) McConnel (12.3)	RV hipokinezi (40) İntrakardiyak trombus (4)	-	-	RV yüklenmesi (52.6)	-	RV yüklenmesi (100)	RV yüklenmesi (100)
Mortalite (%)	30 günlük (39.2) 90 günlük (48.1)	15 günlük (11.4) 90 günlük (17.4)	-	-	30 günlük (19.7)	-	30 günlük (2.7)	- 90 günlük (1.7) (Pankreas CA)
Hemodinamilerine göre mortalite (%)	Anstabil (54.5) Stabil (22.2)	Anstabil (58.3) Stabil (15.1)	-	-	-	-	-	-

Tablo 23. Mevcut Çalışmanın ve Literatürdeki Çalışmaların Karşılaştırılması-2

	Mevcut çalışma	ICOPER	Zuin ve arkadaşları	Flumara ve ark.	SEATTLE II	ULTIMA	
n	79	2454 (52 hastane)	76	104	150	59	
Çalışma tipi	Kesitsel	Kesitsel	Kesitsel	Kesitsel	Prospektif	Prospektif	
Popülasyon	Fibrinolitik alan PE	Tüm PE tanısı alan	Fibrinolitik alan PE (100 mg alteplaz, 2 saat infüzyon)	Fibrinolitik alan PE (100 mg alteplaz)	EKOS ile Fibrinolitik alan RV yüklenmesi ve PE (1 mg/h iki katardan 12 saat, toplam 24 mg alteplaz)	RV yüklenmesi ve PE EKOS ile 10-20 mg alteplaz + Heparin (n=30)	Heparin (n=29)
Yaş (ortalama)	69.3±16.2	62.3	64.7±9.1	51±18	59±16.1	63±14	
Kadın/Erkek (%)	61/39	55/45	46/54	58/42	51/49	53/47	
Risk faktörleri (%)	Malignite (21) PE/DVT (5)	Cerrahi (28.9) İmmobilite (28.1) PE/DVT (24.9) Malignite (22.5)	-	PE/DVT (16) Cerrahi (15) Malignite (13)	DVT/PE (30)	Malignite (12)	
Komplikasyon (%)	Toplam kanama (21.5)	Fibrinolitik alan hastalarda (n=304) ----- Majör kanama (n=66) (21.7) Kafa içi kanama (n=9) (3)	Toplam kanama (9.2)	Toplam kanama (39)		Toplam kanama (10)	Toplam kanama (6.8)
	Mukozal kanama (8.9) Cilt altı kanama (7.6) Batin içi kanama (5.1) Vajinal kanama (1.3) Hemoptizi (1.3) Kafa içi kanama (1.3)		Majör kanama (3.9) Minör kanama (5.3)	Majör kanama (19) ----- Bilinmeyen (8.6) GİS (5.7) Retroperitoneal (2.9) İntrakraniyal (1) Splenik (1)	Minör kanama (20) ----- Cilt altı kanama (18) Hematüri (16) GİS kanama (2) Mukozal kanama (2) Hemoptizi (2) Retroperitoneal kanama (1)	Cilt altı kanama (5.3) Hemoptizi (1.3) Mukozal kanama (0.7) Hematüri (0.7) Anemi (2)	Hemoptizi (3.4) Cilt altı kanama (1.7) Cilt altı kanama (1.7)
Mortalite (%)	30 günlük (39.2) 90 günlük (48.1)	15 günlük (11.4) 90 günlük (17.4)	30 günlük (19.7)	-	30 günlük (2.7)	-	90 günlük (1.7) (Pankreas CA)
Hemodinamilerine göre mortalite (%)	Anstabil (54.5) Stabil (22.2)	Anstabil (58.3) Stabil (15.1)	-	-	-	-	-

7. TARTIŞMA

Venöz tromboembolik olaylar olan PE ve DVT, kardiyovasküler hastalıklar içerisinde miyokart enfarktüsü ve inmeden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Ölümcül seyredebilen bu hastalık hastane ölümlerinin %5-15'inden sorumludur. Pulmoner embolide ölüm oranı %10-30 iken erken tanı ve tedavi ile bu oran %3'lere kadar düşebilmektedir.⁽³⁾ ESC 2014 kılavuzunda akut PE tanılı hastalardaki mortalite oranlarının, özellikle ilk saatlerde daha yüksek olduğu belirtilmektedir.^(1,3) Yaşlı nüfusun hızla artmasıyla beraber tüm dünya ile birlikte Türkiye'de de acil servislerde venöz tromboembolizm daha sık görülmeye başlanmıştır. PE, semptomlarının silik seyredebiliyor olması; senkop, solunum sayısında artış, nefes darlığı, göğüs ağrısı, çarpıntı, öksürük gibi farklı şekillerde ortaya çıkması ve farklı hastalık tabloları ile karışabilmesi nedeniyle tanı konması zordur ancak olabildiğince erken konulması ve tedaviye başlanması mortalite azaltılması açısından önemlidir.

Yaş tromboembolik olaylar için önemli bir risk faktörüdür. Naess ve arkadaşlarının çalışmasında 45-69 yaş grubunda 20-44 yaş grubuna göre 3 kat fazla VTE' ye rastlandığı ve >70 yaş hastalarda ise 45-69 yaş grubuna göre insidansın yine 3 kat arttığı belirtilmektedir.⁽⁹⁴⁾ Fibrinolitik alan PE hastalarında yapılan çalışmalarda; Zuin ve arkadaşlarının 64.7±9.1, Fiumara ve arkadaşlarının ise 51±18 yaş ortalaması tespit ettikleri görüldü.^(95,96) Bizim çalışmamızdaki 79 hastanın yaş ortalaması 69.3±16.2 olup Zuin ve arkadaşlarının popülasyonuna benzerlik gösterirken Fiumara ve arkadaşlarının hasta grubuna göre daha yaşlıydı. Hastalarımızın yaş ortalamasının yüksek olması beklenen bir sonuçtur. Hem yaşla beraber VTE riskinin artması, hem de yaşlı hastaların daha kolay anstabil hale gelip ve trombolitik verilme endikasyonu oluşturması bunun sebepleri arasında olabilir. PE tanısı almış ancak fibrinolitik tedavi ihtiyacı olmayan diğer hasta gruplarının daha genç olması yaşla beraber riskin arttığını desteklemektedir.

Pulmoner emboli ve cinsiyet ilişkisi incelendiğinde oral kontraseptif kullanımı ve gebelik durumunda kadın cinsiyette risk artmakta iken, genel olarak bakıldığında PE'nin her iki cinsiyette benzer oranda görüldüğü bildirilmektedir. Öte yandan PESI skorlamasında erkek cinsiyet +10 puan ile değerlendirilen bir parametredir. Bizim çalışmamızda hastaların çoğunun (%60.8) kadın olduğu tespit edildi. Zuin ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer olarak kadın hastalar daha fazla idi. PESI skorlamasında erkeklerin riskli gözükmesine rağmen cinsiyetin risk belirlemede güvenilir olmadığını düşündürmektedir.⁽⁹⁵⁾

Çalışmamızda hastaların yarıya yakınında hiçbir risk faktörü yokken en sık karşılaşılan risk faktörleri aktif malignite, kalp yetmezliği ve KOAH idi. Stein ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada, DVT ve PE riskinin aktif maligniteli hastalarda 2 kat arttığını tespit etmişlerdi.⁽⁹⁷⁾ Hasta grubumuzda bulunan KOAH oranı literatür ile benzerlik göstermekte ancak KKY oranı yüksek bulunmuştur. İmmobilite ve obezitenin ise tam aksine daha düşük bulunması çalışmamızın geriye yönelik kayıtlardan oluşması ve bu konudaki olası veri eksikliğini düşündürmektedir.

PIOPED II çalışmasında PE için pulmoner BT anjiyografinin sensitivitesinin tıkanıklık yerine göre %83 ile %90 arasında değişebildiği ve spesifitesinin %95'in üzerinde olduğu gösterilmektedir.⁽⁹⁸⁾ Günümüzde PE tanısında kullanılacak altın standart tanı yöntemi pulmoner BT anjiyografidir. Bizim çalışmamızda da en sık kullanılan (%89.9) tanısal yöntem pulmoner BT anjiyografi olmuştur. Ancak 8 hastanın tanısı yüksek klinik şüphe ve EKO'da RV yüklenme bulgularına vital anstabilite eşlik etmesi ile konulduğu görüldü. MR anjiyografi veya V/Q sintigrafisinin hiçbir hastanın tanısında kullanılmadığı görüldü.

D-dimer düzeyi ölçülen 48 hasta mevcuttu. Tamamının düzeyi normal sınırların üzerinde olmakla beraber ortalaması 12.9 ± 11 µg/L olarak hesaplandı. D-dimer düzeyi ölçülen hasta sayısının %61 oranında olması, hastaların çoğunda risk skorlamalarından yüksek puan almaları nedeniyle, d-dimer testi istenmeden direkt olarak pulmoner BT anjiyografi çekilmesine bağlandı.

Hastaların 41'inde hem pulmoner BT anjiyografi görüntülenmesi hem de d-dimer düzey ölçümü yapıldığı görüldü. Hastaların üçünde segmental veya subsegmental tıkanık saptandığı ve d-dimer ortalamalarının 4.5 ± 4.6 µg/L olarak hesaplandığı, buna karşın diğer 38 hastanın ortalaması ise 11.9 ± 9.6 µg/L olarak hesaplandığı tespit edildi. İki grup arasında rakamsal fark olmasına rağmen aralarında istatistiksel fark çıkmadı.

Çalışmamızda EKG bulgularına bakıldığında %19 oranında normal EKG'ye rastlanırken Bajaj ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %53'nün EKG'si normal olarak bulunmuştur. Bunun muhtemel nedeni bizim çalışmamızda hastaların tümünün fibrinolitik tedavi alan yüksek riskli hasta grubundan oluşması olabilir.⁽⁹⁹⁾ Nitekim sadece fibrinolitik tedavi alan hastaları çalışmaya dâhil eden Zuin ve arkadaşlar, EKG'de RV yüklenme bulgularını %64.5 olarak rapor etmiştir.⁽⁹⁵⁾

Çalışmamızda EKO'su yapılan 73 hastadan 61'inde RV yüklenmesi (%83.6) saptanırken, PE tanısı alan 2.454 hasta ile yapılan ICOPER çalışmasında bu oran %40 olarak tespit

edilmişti.⁽¹⁰⁰⁾ Bizim çalışmamızdaki oranın yüksek olması, hastalarımızın hepsinin fibrinolitik tedavi almış olan yüksek riskli PE tanılı hastalardan oluşması olduğunu düşündürmektedir. Haddad ve arkadaşlarının çalışmasında RV yüklenmesinin PE'deki mortaliteden primer sorumlu olduğu, yine yapılan başka bir çalışmada ise $RV/LV \geq 1.1$ olduğu durumlarda 30 günlük mortalitenin arttığı gösterilmektedir.^(101,102) Bu çalışmalar da bizim hastalarımızın riskli hastalar olmaları nedeniyle RV yüklenmesinin yüksek oranda bulunmasını desteklemektedir.

PE'de tanı, risk sınıflandırılması ve tedavi seçimine yönelik Wells, PESI, sPESI ve Geneva skorlamaları kullanılmaktadır. Yirmibir çalışmayı içeren bir meta analizde PESI skorunun 30 günlük mortaliteyi öngördürmedeki sensitivitesi %90 (%95 GA: 89-91) ve spesifitesi %41 (%95 GA: 41-41) olarak belirtilmektedir. Ancak bizim çalışmamızda, PESI skoru ile mortalite arasında bir ilişki bulunmadı. Özellikle grup IV'ün mortalite oranının grup I ve III'ün altında olduğu dikkat çekicidir.

Çalışmamızdaki hastaların PESI ortalamaları 136.3 ± 52.2 olarak hesaplandı. Hastaların yarısından fazlasının (%52.9) PESI V sınıfında olduğu gözlemlendi. Segmental veya subsegmentallerde tıkanıklığı olan beş hastanın dördü (%80) PESI V grubuna dâhil idi. Bu beş hastanın PESI ortalaması 156.4 ± 43.2 iken ana pulmoner tıkanıklığı olan 65 hastanın ortalamaları 132.3 ± 52.5 olarak hesaplandı. Hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak fark bulunmaması, bununla beraber rakamsal olarak fark bulunması bu hastaların kliniğinin tıkanıklık yerine bağlı olmaksızın daha kötü olduğunu düşündürmektedir. Bu düşüncemizi destekler nitelikte olan Subramaniam ve arkadaşlarının çalışmasında pıhtı yükünün büyüklüğü ile semptomların veya fizyolojik cevabın arasındaki ilişkinin değişkenlik gösterebileceği saptanmıştır.⁽¹⁰³⁾

Çalışmamızda hastaların takip süreçlerindeki 1., 2. ve 3. troponin ölçümleri incelendi. Troponin ölçümü mevcut olan hastalar PESI sınıflamasına göre gruplandırıldı ancak aralarında bir ilişki saptanmadı.

Troponin ölçümü yapılan 75 hastada 30 günlük mortaliteye bakıldığında 29 hastanın (%38.7) öldüğü görüldü. Takipte cut-off değerinin üzerinde herhangi bir troponin sonucu olan 58 hastamız mevcuttu. 30 günlük mortalitelere bakıldığında yüksek troponin sonucu olan hastaların 19'unun (%32.8) öldüğü, troponin düzeyi normal olarak ölçülen 17 hastanın ise 10'unun (%58.8) öldüğü görüldü. Becattini ve arkadaşlarının yaptıkları, 20 çalışmanın incelendiği metaanalizde, troponin değeri cut-off'un üstünde olan hastaların 30 günlük

mortalite oranı %19.7 iken altında olanların ise %3.7 olarak tespit edilmiştir.⁽⁵³⁾ Bu metaanalizde tüm PE tanısı alan hastalar incelenmişken bizim çalışmamızda fibrinolitik alan yüksek riskli PE tanılı hastalar incelenmiştir, bu nedenle mortalitenin daha yüksek oranda saptandığı düşünülmektedir.

Troponin ölçümlerinin ortalamalarına baktığımızda 75 hastada ölçülen 1.troponin ortalaması 0.144 ng/mL, 34 hastada ölçülen 2.troponin ortalaması 0.249 ng/mL ve 17 hastada ölçülen 3.troponin ortalaması 0.09 ng/mL olarak hesaplandı. Takipte troponin düzeyi ölçülebilen hasta sayısının ve 3.troponin ortalamasının azalması kritik hastaların kaybedilmesi nedeniyle bu hastalara kontrol ölçüm yapılamaması ve değerlendirmeye katılamamış olabileceklerini düşündürmektedir. Aynı zamanda 3.ölçüm süresine kadar bazı hastaların troponin değerlerinin tedavi ile birlikte düşmüş olabileceği de düşünülmektedir.

Pulmoner BT anjiyografideki tıkanıklığın yerine göre hastalar ana pulmoner ile segmental veya subsegmental tıkanıklığı olanlar olarak gruplandırılıp MPV ve RDW düzeyleri karşılaştırıldı ve istatiksel olarak değerlendirildi. MPV düzey ortalamaları arasında rakamsal bir farklılık olmamasına rağmen istatiksel olarak fark bulundu. Literatüre bakıldığında İçli ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarının DVT ve PE tanılı 98 hastayı içeren alt grubun MPV ortalaması 9.9 ± 0.6 fL olacak şekilde çalışmamıza benzerlik göstermektedir ancak her iki çalışmanın da hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle MPV düzeyi ile tıkanıklık yeri ilişkisi kurulmasının uygun olmadığı düşünülmektedir.⁽¹⁰⁴⁾

RDW düzey ortalamalarına bakıldığında Sünnetçioğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ana pulmoner tıkanıklığı bulunan 46 hastada 17.3 ± 2.0 , segmental veya subsegmental tıkanıklığı olan 102 hastada 14.9 ± 2.0 olarak bulunduğu görüldü.⁽¹⁰⁵⁾ Sünnetçioğlu ve arkadaşlarının çalışmasında istatiksel fark çıkmasına rağmen bizim çalışmamızda fark olmaması ve tıkanıklık yeri ile RDW düzeyi arasında bu çalışmanın aksine ters bağlantı olması nedeniyle RDW düzey ölçümlerinin tıkanıklık yeri ile zayıf ilişki gösterdiği düşünülebilir. Ayrıca bizim çalışmamızda segmental veya subsegmental tıkanıklığı olan hasta sayısının düşük olması (5 hasta) bu duruma yol açmış olabilir.

Çalışmamız iki streptokinaz ve 77 alteplaz tedavisi alan hastayı kapsamaktadır. Türk Toraks Derneğinin 2015 yılında yayınladığı Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporunda alteplaz için önerilen dozun 100 mg'ın 2 saatlik infüzyonu şeklinde olduğu ve çalışmamızdaki 49 hastanın (%63.6) tedavi rejiminin buna uygun olduğu görülmektedir.⁽⁴⁾ İlk 24 saatte 59 hastaya (%74.7), bunların 49'una (%62.0) ilk 12 saatte tedavi verildiği

saptandı. Hastanemizin acil servisi içerisinde radyoloji biriminin olması ve pulmoner BT anjiyografi çekilebiliyor olması fibrinolitik tedavi başlama süresini kısalttığını düşündürmektedir.

Tedavi başlangıcı ile 4.saat karşılaştırıldığında, SKB’da değişiklik gözlenmezken, DKB’da yükselme ve solunum sayısında düşme tespit edildi ancak istatistiksel fark saptanmadı. Nabız ortalaması ve oksijen saturasyonuna bakıldığında ise istatistiksel fark tespit edildi.

Sıklıkla karşılaştığımız taşikardi (%31) bulgusu olası PE tanılı hastalar ile yapılmış olan PIOPED II çalışmasına (%18) göre yüksek ancak PE tanısı konulmuş olan hastalar ile yapılmış olan ICOPER çalışmasına (%40) göre düşük oranda bulunmuştur.^(100,106) PIOPED II çalışmasına göre daha yüksek oranda karşılaşmamız hastalarımızın yüksek riskli PE tanısı alan hastalar olması nedeniyle beklenen sonuçtur. Ancak yine tüm PE tanılı hastalarda yapılan ICOPER çalışmasına göre daha düşük oranda taşikardi ile karşılaşmamızın çalışmalar arasındaki hasta sayıları arasındaki fark nedeniyle kaynaklandığı düşünmekteyiz.

Hastaların 30 günlük mortaliteleri ile tedavi başlangıcındaki vital bulguları değerlendirildi. Kardiyopulmoner resüsitasyon esnasında tedavi verilen 12 hasta analize alınmadı. Tedavi öncesi SKB ölçülen 67 hastanın 20’sinde (%29.9) <90 mmHg olduğu, ikisinde ise (%2.9) hastaneye başvurusundaki SKB’dan 40 mmHg’dan daha fazla düşmüş olduğu ve bu 22 hastanın 12’sinin (%54.5) öldüğü tespit edildi. Meyer ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu duruma uyan hastalarda mortalite oranının %38-58 arasında değiştiği ve karşılaşmamızın bununla uyumlu olduğu görüldü.⁽¹⁰⁷⁾ Hipotansif olmayan 45 hastanın ise 10’unun (%22.2) 30 gün içerisinde öldüğü saptandı. Analiz edildiğinde hipotansiyonun ölüm oranı üzerine etkisi görüldü (p=0.008). Ayrıca ICOPER çalışmasında mortalitenin anstabil hastalarda %58.3, stabil hastalarda %15.1 oranında bulunduğu ve çalışmamız ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda 17 hastada (%21.5) tedavi sonrası fibrinolitikte bağlı komplikasyon geliştiği, bunların 10’una (%12.7) ek müdahale yapıldığı tespit edildi. Tüm komplikasyonların 7’si ciddi komplikasyondur (%8.9). Çalışmamızda sadece bir hastada (%1.3) intrakraniyal kanama geliştiği tespit edildi. ICOPER çalışmasında fibrinolitik alan 304 hastanın 9’unda (%3) intrakraniyal kanama tespit edilirken, Fiumara ve arkadaşlarının fibrinolitik alan 104 hasta ile yaptıkları çalışmada bu oran %5 olarak bulunmuştur (Tablo 23).⁽⁹⁶⁾ İntrakraniyal kanama Kanter ve arkadaşlarının çalışmasında fibrinolitik tedavi sonrası yaklaşık olarak %2 olarak tespit edilmiştir.⁽¹⁰⁸⁾ Ayrıca farklı iki analizde fibrinolitik ajanın ve tedavi rejiminin

farklılıklarına rağmen intrakraniyal kanama oranı %1.8 ve %2.2 olarak bildirilmiştir.^(108,109) Hastalarımızda %21.5 olan kanama komplikasyonunun Zuin ve arkadaşlarının çalışmasındakine (%9.2) göre yüksek olmasının nedeni olarak bizim çalışmamızda tüm rejimlerde (50 mg bolus, 100 mg bolus vs.) fibrinolitik tedavi alan hastalar mevcut iken Zuin ve arkadaşlarının 100 mg alteplazın iki saatlik infüzyonu şeklinde verilen hastalardan oluşması (kritik ancak görece olarak daha stabil olan, arrest olmayan gibi) olduğu düşünülmektedir. Fiumara ve arkadaşlarının çalışmasında %19 müdahale gereksinimi olan majör kanama ve %20 minör kanama saptanmış. ICOPER çalışmasında fibrinolitik alan alt grupta ise %21.7 majör kanama saptanmış. Çalışmamızda komplikasyon oranlarının daha düşük olması, hastalarımızın bir kısmının düşük doz fibrinolitik ile tedavi edilmesinden kaynaklandığını düşündürmektedir. EKOS eşliğinde düşük doz alteplaz verilerek yapılmış olan SEATTLE II ve ULTIMA çalışmalarının kanama komplikasyonları sırasıyla %10 ve %6,8 olarak bizim çalışmamızdan daha düşük tespit edilmiştir (Tablo 23).^(85,110) Bu da bize düşük doz fibrinolitik tedavi ile kanama komplikasyonlarının azaltılabileceğini düşündürmektedir. Ancak SEATTLE II ve ULTIMA çalışmalarının düşük doz fibrinolitik tedavisinin yeterli olduğu, görece olarak daha stabil hastalardan oluştuğu unutulmamalıdır. Nitekim bizim çalışmamızda fibrinolitik tedavi verilen hastalarda kanama komplikasyonu ile ilişkili olabilecek etmenler incelendiğinde cinsiyet, hipotansiyon, yaş, trombosit sayısı, INR düzeyi ve uygulanan fibrinolitik (alteplaz) dozunun komplikasyon açısından belirleyiciliğinin olmadığı görüldü (Tablo 20).

AHA sınıflamasına göre PE masif, submasif ve düşük riskli olarak ayrılmakta, mortaliteleri ise sırasıyla %25-65, %3 ve $\leq$ %1 olarak belirtilmektedir.⁽¹¹¹⁾ Kucher ve arkadaşlarının çalışmasında vital anstabiliteyle gelen yüksek riskli PE hastalarının 90 günlük mortalitesinin %46.3 olduğu bulunmuştur.⁽⁷³⁾ ICOPER çalışmasında bir alt grup olan hemodinamik anstabil olan masif PE hastalarının mortaliteleri %58.3 olarak bulunmuştur.^(100,112) Çalışmamızdaki anstabil hastaların mortaliteleri (%54.5) literatür ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızı fibrinolitik tedavi alan masif PE tanılı hastalar oluşturduğundan dolayı tüm PE hastaları alınan ICOPER çalışmasındaki 90 günlük ölüm oranı %17.4 iken bizde %48.1 olarak yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde arrest hastaları alınmayan görece olarak daha stabil durumunda olan hastaların alınıp iki saatlik fibrinolitik infüzyonu tedavisi verilen PE hastalarının alındığı Zuin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 30 günlük ölüm oranı %19.7

olarak bulunmuşken bizim çalışmamızda %39.2 olarak bulunmuştur.⁽⁹⁵⁾ Bu durumu çalışmamızı ciddiye skor yüksek hastaların oluşturmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ayrıca bu hastaların arasında hem bizim çalışmamızda hem de literatürdeki diğer çalışmalarda fibrinolitik tedavi veya fibrinolitik tedavi sonrası gelişen komplikasyonlar ile ilişkisiz ölümler olduğu da gözlemlendi.

2007'de Naess ve arkadaşlarının, 2010'da ise Klok ve arkadaşlarının çalışmalarında akut PE'nin başarılı tedavisine rağmen 1 yıl içerisindeki ölüm oranı %12.6 olarak saptanmış.^(94,113) Bizim çalışmamızda 30 günlük sağ kalımı sağlanan 48 hastanın olduğu ve literatür ile benzer şekilde bunların dokuzunun (%18.7) 1 yıl içerisinde ölümcül seyrettiği görüldü.

Literatürde kardiyak arrest gelişen PE hastalarında ölüm oranının %95'e kadar çıktığı, ilk belirtilerden sonra yaklaşık 2 saat içerisinde gelişen kardiyopulmoner arrestlerde de ölüm oranının yine %90-95 oranında olduğu belirtilmektedir.⁽¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾ Bu nedenle arrest gelişmeden uygulanacak erken müdahale önem arz etmektedir. PE'ye bağlı kardiyak arrestlerde Scholz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 7/17 (%41) sağ kalımın sağlandığı, Hopf ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5/6 (%83) sağ kalımın sağlandığı görüldü.^(117,118) Kürkciyan ve arkadaşlarının çalışmasında ise PE'ye bağlı arrest olan hastalarda %81 sağ kalımın sağlanmasına rağmen hastaneden taburculuğun sadece %10 (2/21) olduğu belirtilmektedir.⁽¹¹⁹⁾ Çalışmamızda PE'ye bağlı arrest olup kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında fibrinolitik tedavi uygulanan 12 hastaya bakıldığında altısının (%50) KPR'ye hiç yanıt vermediği, üçünün ilk 30 günde, ikisinin ise 6 ay içerisinde öldüğü gözlemlendi. Çalışmamızda 6/12 (%50) hastada nabız sağlanmışken, 30 günlük 3/12 (%25) sağ kalım sağlandığı tespit edildi. Bir hastada ise (%8) uzun dönem sağ kalım sağlandığı saptandı. Sağ kalım açısından çalışmamızın literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görüldü.

8. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın geriye yönelik dosya taraması olması nedeniyle başvuru semptomları veya hastaların immobilizasyon durumları gibi konularda sınırlı bilgiye erişilmiştir. Bununla beraber çalışmanın ana konusu olan fibrinolitik tedavi ile ilişkili komplikasyonlar ve tedavi etkinliği konusunda çalışma metoduna ait ciddi bir kısıtlama olmadığı düşünülmektedir. Çalışma geriye yönelik yaklaşık 8.5 yıllık tarama yapılmasına rağmen sadece 79 hasta tespit edilmiştir. Bu durum fibrinolitik tedavinin komplikasyonlarına yol açabilecek veya yatkınlık oluşturabilecek etmenlerini belirlemek için düşük bir hasta sayısıdır.

Çalışmamızda, fibrinolitik tedavinin etkinliğini ölçmek için başvuru, tedavi başlangıcı ve tedavinin 4.saatinde ölçülen oksijen satürasyonu, kan basıncı ve nabız değerleri incelendi. Ancak bu hastaların ölçümler sırasında oksijen tedavisi alıp almadıkları veya aldılar ise hangi miktarda oksijen aldıkları, başvuru öncesi kan basınçlarını ve nabızlarını etkileyebilecek ilaç alıp almadıkları dosya taramalarından anlaşılamadı.

9. SONUÇ

Çalışmamıza göre fibrinolitik tedavi alan PE hastalarının yaklaşık 1/5'inde komplikasyon gelişmektedir. Ancak bunların yalnızca %8.9'u majör komplikasyonlardır. Major komplikasyon gelişen hastaların daha ileri yaşta olduğu ve geliş sistolik kan basınçlarının daha yüksek olduğu belirlendi. Fibrinolitik tedavi alan PE hastalarında kanamaya yatkınlığı etkileyen risk faktörleri açısından cinsiyet, hipotansiyon, trombosit sayısı ve INR düzeyi gibi parametrelerin etkisinin olmadığı tespit edilmiştir.

Fibrinolitik tedavi alan hastalarda, tedavinin 4.saati sonunda sadece nabız ve oksijen satürasyonları üzerinde iyileşme saptadık, kan basıncı ve solunum sayısında herhangi bir düzelme tespit edemedik.



10. KAYNAKLAR

- 1.Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Eur Heart J2014;3033-3073.
- 2.Şükran A, Figen A, Dilek T, Ebru Ü. Pulmoner tromboemboli: 42 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. Solunum hastalıkları 2012;13: 87-93.
- 3.Serap D, Recai E, Alper D, Tuğba K ve ark. Pulmoner embolide klinik, laboratuvar ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi sonuçları: 205 hastanın retrospektif değerlendirmesi. Anadolu Kardiyol Der 2012; 12:142-9.
- 4.Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2015
- 5.Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism, turetz 2018.
- 6.Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. Thromb Haemost 1999;82:610-9.
- 7.Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM ve ark. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism; A 25-year population-based study. Arch Intern Med 1998;158:585-93.
- 8.Santosa F, Moysidis T, Moerchel C, Kroger K ve ark. Pulmonary Embolism in young people: Trends in Germany from 2005 to 2011. Hamostaseologie 2014;34:88-92.
- 9.Dentali F, Manfredi R, Ageno W. Seasonal variability of venous thromboembolism. Cur Opin in Pulm Med 2009;15:403-7.
- 10.Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age and gender specific familial risks for venous thromboembolism: A nationwide epidemiological study based on hospitalization in Sweden. Circulation 2011;124:1012-20.
- 11.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.
- 12.Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V ve ark. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. Haematologica 2007;92:199-205.
- 13.Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P ve ark. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin optimalduration Italian trial investigators. N Engl J Med;2001, 345: 165-9.
- 14.Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. Semin Hematol 2007;44:62-9.
- 15.Anderson FA Jr. Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation;2003,107(23 Suppl 1):I9-I16.
- 16.Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer associated venous thrombosis. Blood;2013,122(10):1712-23.
- 17.Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B ve ark. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. Thromb Haemost;2010,103(2):306-11.
- 18.Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGAstudy. J Thromb Haemost;2008,6(4):632-637.
- 19.Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: anintegrated approach. Circulation;2010,121(19):2146-2150.
- 20.Sorensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF ve ark. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. Circulation;2011,124(13):1435-1441.
- 21.McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism inpatients without prior cardiopulmonary disease. Am J Cardiol;1971,28(3):288-294.
- 22.Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, Marques KM ve ark. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol;2006,291(4):H1731-H1737.
- 23.Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U ve ark. Treatment of shock in a caninemodel of pulmonary embolism. Am Rev Respir Dis;1984,130(5):870-874.
- 24.Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A ve ark. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricularoverload and left ventricular underfilling. J Am Coll Cardiol;2008,51(7):750-75.
- 25.Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE ve ark. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertensionis not a reflection of diastolic dysfunction. Heart;2011,97(6):473-478.

- 26.Begieneman MP, Goot FR, Bilt IA, Vonk Noordegraaf A ve ark. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart*;2008;94(4):450–456.
- 27.Lankeit M, Jimé'nez D, Kostrubiec M, Dellas C ve ark. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation*;2011;124(24):2716–2724.
- 28.Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ*;2011;1(3):365–376.
- 29.Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M ve ark. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism [see comments]. *Circulation*;1998;97(19):1946–1951.
- 30.Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary Embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
- 31.Özsu S, Özlü T, Bülbül Y. Ulusal verilerle pulmoner tromboemboli. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2009;57:466-82.
- 32.Hacıevliyagil SŞ, Mutlu LC, Kızkın Ö, Günen H ve ark. Altmış üç pulmoner emboli olgusunun retrospektif değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2004;15:15-21.
- 33.Kokturk N, Oguzulgen IK, Demir N, Demirel K ve ark. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in older vs younger patients. *Circ J* 2005;69:981-6.
- 34.Sawant SP, Banumathy S, Daddi A, Dhir AA. Pulmonary embolism in cancer patients. *Indian J Cancer* 2012;49:119- 24.
- 35.Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM ve ark. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9.
- 36.Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I ve ark. Excluding Pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary Embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med.* 2001;135:98-107.
- 37.Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O ve ark. Prediction of Pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165-71.
- 38.Ceriani E, Combesure C, Le Gal G, Nendaz M ve ark. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:957-70.
- 39.Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV ve ark. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* 2009;101:886-92.
- 40.Sohne M, Kruip MJ, Nijkeuter M, Tick L ve ark. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:1042-6.
- 41.Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost* 2010;8(7):1509–1514.
- 42.Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C ve ark. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-71.
- 43.Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG ve ark. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:812-21.
- 44.Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS ve ark. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the Simplified D-dimer. *Thromb Haemost*; 2000;83(3):416–420
- 45.Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, Prins MH ve ark. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003;138:941-51.
- 46.Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G ve ark. 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.
- 47.Douma RA, Le Gal G, Sohne M, Righini M ve ark. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010;340:1475.
- 48.Penalzoa A, Roy PM, Kline J, Verschuren F ve ark. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012;10:1291-6.

- 49.Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP ve ark. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:2492.
- 50.Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM ve ark. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUSTPE study. *JAMA* 2014;311:1117-24.
- 51.Köktürk N, Kanbay A, Bukan N, Ekim N. The value of serum procalcitonin in differential diagnosis of pulmonary Embolism and community-acquired pneumonia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:519-25.
- 52.Giannitsis E, Müller-Bardoff M, Kurowski V, Weidtmann B ve ark. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102:211-7.
- 53.Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta analysis. *Circulation* 2007;116:427-33.
- 54.Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med* 1995;36:2380-7.
- 55.The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-9.
- 56.Lapner ST, Kearon C. Diagnosis and management of Pulmonary embolism. *BMJ* 2013;20:346:f757.
- 57.Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, De Moerloose P ve ark. 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.
- 58.Ling IT, Naqvi HA, Siew TK, Loh NK ve ark. SPECT ventilation perfusion scanning with the addition of low-dose CT for the investigation of suspected pulmonary embolism. *Intern Med J* 2012;42:1257-61.
- 59.Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, De Roos A ve ark. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1491-8.
- 60.Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A ve ark. Subsegmental Pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and metaanalysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010;8:1716-22.
- 61.Huisman MV, Klok FA. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2013;11:412-22.
- 62.Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR ve ark. Gadoliniumenhanced magnetic resonance angiography for Pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010;152:434-43.
- 63.Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R ve ark. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1416 patients. *Chest* 2008;133:358-62.
- 64.Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M ve ark. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001;85:628-34.
- 65.Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE ve ark. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589-602.
- 66.Salaun PY, Couturaud F, Le Duc-Pennec A, Lacut K ve ark. Noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 2011;139:1294-8.
- 67.Righini M, Le GG, Aujesky D, Roy PM ve ark. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected Pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2009;7:406-12.
- 68.Stein PD, Sostman HD, Dalen JE, Bailey DL ve ark. Controversies in Diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:140-9.
- 69.Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary Embolism and a systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777-81.
- 70.Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
- 71.Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: Risk assessment and management. *Eur Heart J* 2012;33:3014-22.
- 72.Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012;125:465-70.
- 73.Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive Pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577-82.
- 74.Donze J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM ve ark. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100:943-8.

- 75.Jimenez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F ve ark. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest* 2007;132:24-30.
- 76.Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M ve ark. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute Pulmonary embolism: an international, openlabel, randomised, noninferiority trial. *Lancet* 2011;378:41-8.
- 77.Lankeit M, Gomez V, Wagner C, Aujesky D ve ark. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2012;141:916-22.
- 78.Trujillo-Santos J, den Exter PL, Gómez V, Del Castillo H ve ark. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute non-massive Pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2013;11:1823-32.
- 79.Aksay E, Yanturali S, Kiyan S. Can elevated troponin I levels predict complicated clinical course and in hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism? *Am J Emerg Med* 2007;25:138-43.
- 80.Jaff MR, McMurry S, Archer SL, Cushman FM ve ark. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 123, 1788–1830 (2011).
- 81.Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:425-30.
- 82.Spirk D, Aujesky D, Husmann M, Hayoz D ve ark. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. The SWISS Venous ThromboEmbolic Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost* 2011;106:978-84.
- 83.Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G ve ark. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.
- 84.Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD ve ark. 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.
- 85.Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, Kupatt C ve ark. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129:479-86.
- 86.Piran S, Le Gal G, Wells PS, Gandara E ve ark. Outpatient treatment of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2013;132:515-9.
- 87.Den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011;29:2405-9.
- 88.Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P ve ark. 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:e419S-94S.
- 89.Stein PD, Goodman LR, Hull RD, Dalen JE ve ark. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:20-6.
- 90.Condliffe R, Elliot CA, Hughes RJ, Hurdman J ve ark. Management dilemmas in acute pulmonary embolism. *Thorax* 2014;69: 174-80.
- 91.PEITHO pulmonary embolism thrombolysis study. Accessed January 12, 2013.
- 92.Konstantinides S. Acute pulmonary embolism. *N. Eng J Med* 2008;359:2804-13.
- 93.Zhang Z, Zhai Z, Liang LR, Liu FF ve ark. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: A systematic review and metaanalysis. *Thromb Res* 2014;133:357-63
- 94.Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC ve ark. Incidence and mortality of Venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5(04):692–699
- 95.Zuin M, Rigatelli G, Carraro M, Pastore G ve ark. Systemic thrombolysis in haemodynamically unstable pulmonary embolism: The earlier the better? *Thromb Res.* 2018 Nov 29;173:117-123.
- 96.Fiumara K, Kucher N, Fanikos J, Goldhaber SZ. Predictors of major hemorrhage following fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2006 Jan 1;97(1):127-9.
- 97.Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E ve ark. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006;119:60-8.
- 98.Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD ve ark. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:1071-6.
99. Bajaj N, Bozarth AL, Guillot J, Kojokittah J ve ark. Clinical features in patients with pulmonary embolism at a community hospital: analysis of 4 years of data. *J Thromb Thrombolysis.* 2014 Apr;37(3):287-92.

100. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
101. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 117, 1717–1731 (2008).
102. Im DJ, Hur J, Han KH, Lee HJ ve ark. Acute pulmonary embolism: retrospective cohort study of the predictive value of perfusion defect volume measured with dual-energy CT. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209:1015-22.
103. Subramaniam RM, Mandrekar J, Chang C, Blair D ve ark. Pulmonary embolism outcome: A prospective evaluation of CT pulmonary angiographic clot burden score and ECG score. *Am J Roentgenol* 190:1599-1604, 2008
104. Icli A, Aksoy F, Turker Y, Uysal BA ve ark. Relationship Between Mean Platelet Volume and Pulmonary Embolism in Patients With Deep Vein Thrombosis. *Heart Lung Circ.* 2015 Nov;24(11):1081-6.
105. Sunnetcioglu A, Sertogullarindan B, Ozbay B, Asker S ve ark. Assessments of the associations of thrombus localization with accompanying disorders, risk factors, D-dimer levels, and the red cell distribution width in pulmonary embolism. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015 Jun; 70(6): 441–445.
106. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG ve ark. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: Data from PIOPED II. *Am J Med* 2007;120:871-9.
107. Meyer G, Vieillard-Baron A, Planquette B. Recent advances in the management of pulmonary embolism: focus on the critically ill patients. *Annals of Intensive Care*. 2016;6(1):19.
108. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA ve ark. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997;111:1241-5.
109. Levine MN. Thrombolytic therapy for venous thromboembolism: complications and contraindications. *Clin Chest Med* 1995;16:321-8.
110. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K ve ark. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015 Aug 24;8(10):1382-92.
111. Sista AK, Kuo WT, Schiebler M, Madoff DC. Stratification, Imaging, and Management of Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *Radiology* 2017;284:5-24.
112. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2005;112(2):e28–32.
113. Klok FA, Zondag W, Van Kralingen KW, Van Dijk AP ve ark. Patient outcomes after acute pulmonary embolism. A pooled survival analysis of different adverse events. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 181, 501–506 (2010).
114. Stulz P, Schlöpfer R, Feer R, Habicht J ve ark. Decision making in the surgical treatment of massive pulmonary embolism. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994;8 (4):188–193.
115. Bailén MR, Cuadra JA, Aguayo De Hoyos E. Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in fulminant pulmonary embolism: a review. *Crit Care Med.* 2001;29(11):2211–2219.
116. Laher AE, Richards G. Cardiac arrest due to pulmonary embolism. *Indian Heart Journal.* 2018.
117. Scholz KH, Hilmer T, Schuster S, Wojcik J ve ark. Thrombolysis in resuscitated patients with pulmonary embolism. *Dtsch Med Wochenschr.* 1990;115(24):930–935. 10.1055/s-2008-1065101.
118. Hopf HB, Flossdorf T, Breulmann M. Recombinant tissue-type plasminogen activator for the emergency treatment of perioperative life-threatening pulmonary embolism. *Anaesthesist.* 1991;40(6):309–314.
119. Kürkciyan I, Meron G, Sterz F, Janata K ve ark. Pulmonary embolism as a cause of cardiac arrest: presentation and outcome. *Arch Intern Med.* 2000;160(10):1529–1535.

11. EKLER

11.1. Çalışma Veri Formu

“Acil Serviste Trombolitik Tedavi Uygulanan Pulmoner Emboli Hastalarının Geriye Yönelik Analizi” Veri Toplama Formu Dr. Hamza Çıldır									
Hasta no		Vital Bulgular							
Hasta adı- soyadı		Kan Basıncı	 /	 /	 /	 /	 /	 /	 /
Protokol no		Nabız							
Yaş		Solunum							
Cinsiyet	☐ Kadın ☐ Erkek	Satürasyon							
Tarih- Saat	/....../.....	Ateş							
Dermografik/Klinik Özellikler									
Risk Faktörleri	☐ Obezite	☐ KKY	☐ Seyahat	☐ KOAH	☐ PE	☐ DVT	☐ Malignite	☐ Diğer:	
Pulmoner Emboli Tanısı	Tanısal Tetkik		EKO (varsa)		PAAG (varsa)		EKG		
Görüntüleme	☐ EKO		☐ Normal		☐ Normal		☐ Normal		
	☐ Toraks BT Anjiyografi		☐ Sağ Ventrikül Genişlemesi		☐ Hampton		☐ Sinüs Taşikardisi		
	☐ PA Ac		☐ Mac Connel Bulgusu		☐ Westermark		☐ S ₁ Q ₃ T ₃		
	☐ MR Anjiyografi		☐ D-Shape		☐ İnfiltrasyon		☐ RBBB		
	☐ V/Q Sintigrafi		☐ Yüksek PAB		☐ Effüzyon		☐ Ön yüz T negatifliği		
Laboratuvar	Troponin 1: Troponin 2: Troponin 3:		D-Dimer:		Hemoglobin:		MPV:		Kreatinin:
	INR: APTT:		Lökosit:		Trombosit:		RDW:		GFR:
Klinik Skorlamalar	Well's Skoru		sPESI		PESI		Geneva skoru		
									
Tedavi Süreci	Semptom Başlangıcı		Kapı İğne Zamanı		Acilde Kalış Süresi:		Hastanede Yatış Süresi:		
	☐		☐		☐		☐		
Tromboz					Trombolitik Dozu				
☐ Ana pulmoner	☐ Segmental		☐ Subsegmental		☐ 100 mg/2h ☐ 50 mg/2h ☐ Diğer:				
Trombolitik için kontrendikasyon var mı		☐ Yok ☐ Var:							
Komplikasyonlar (Mevcutsa)	Kısa Dönem Komplikasyonlar					Sonlanım			
	☐ Kafa İçi Kanama:					☐ Ölüm			
	☐ Hematüri:					☐ Servis Yatış			
	☐ Mukozal Kanama:					☐ Yoğun Bakım Yatış			
	☐ GİS Kanama:					☐ Kendi İsteği ile Terk			
	☐ Cilt altı kanamalar:					☐ Sevk			
	Diğer:								
Komplikasyonlar için yapılan müdahaleleri belirtin									

11.2. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Başhekimlik Onay

	T.C. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİ	
		E-İmzalıdır
Sayı : 72292585-00.99-E.18199	11/04/2018	
Konu : Dr Hamza ÇILDIRIN'ın Araştırma İzin Uygunluğu.		
ACİL TIP ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA		
İlgi : 04.04.2018 tarih ve 453 sayılı yazınız.		
İlgi yazınızda bahsi geçen Dr. Hamza ÇILDIR'ın " Acil Serviste Trombolitik Tedavi Uygulanan Pulmoner Emboli Hastalarının Geriye Yönelik Analizi " adlı çalışma yapma isteği tarafımızca uygun görülmüştür. Bilgilerinize rica ederim.		
Prof. Dr. Mete EDİZER Başhekim		
	Adres: İnciraltı Mahallesi, Mithatpaşa Cd. İnciraltı yerleşkesi No:1606, 35340 Narlıdere/Balçova/İzmir Tel: 0(232) 412 1212 Elektronik Ağ: http://www.hastane.deu.edu.tr/ Kep Adresi: dokuzeyluluniversitesi@hs01.kep.tr Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Mete EDİZER tarafından 11.04.2018 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağınızı http://dogrulama.deu.edu.tr linkinden 1F7FF97FX6 kodu ile doğrulayabilirsiniz.	Bilgi İçin İrtibat: Pakize ÖZGENÇ Dahili: E-Posta: pakize.ozgenc@deu.edu.tr 

11.3. Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.
Sayı : 474

17.05.2018

Sayın Prof.Dr.Ersin AKSAY,

Kurulumuz tarafından 17.05.2018 tarih ve 3982-GOA protokol numaralı 2018/12-03 karar numarası ile görüşülen "Acil Serviste Trombolitik Tedavi Uygulanan Pulmoner Emboli Hastalarının Geriye Yönelik Analizi" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Y. Gül Ergün
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi Inciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik postaeetikkurul@deu.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ		
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat Inciraltı-İZMİR		
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58		
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr		

BASVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	3982-GOA		
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐		
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Acil Serviste Trombolitik Tedavi Uygulanan Pulmoner Emboli Hastalarının Geriye Yönelik Analizi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADE/ SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Ersin AKSAY Acil Tıp A.D.		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒		ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

11.3. Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı (devamı)

Karar No:2018/12-03		Tarih:17.05.2018			
AR BİLGİLERİ Prof.Dr.Ersin AKSAY'ın sorumlusu olduğu "Acil Serviste Trombolitik Tedavi Uygulanan Puln Emboli Hastalarının Geriye Yönelik Analizi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik a çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI		Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Ada/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Ayıldı
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	Gül Ergör
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	Katılma
Prof.Dr. Mehmet Refik MAS	Geriatri	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	Katılma
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Öz Küçük
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katılma
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	Katılma
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU.	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	Katılma
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	Katılma
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	Katılma
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katılma
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐ H ☒	Katılma
Doç.Dr.Yasemin SOYSAL	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katılma
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐ H ☒	Katılma
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐ H ☒	Katılma

11.4. Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı (güncellemesi)

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ				
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI				
ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ			
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR			
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58			
E-POSTA	0 232 412 22 43 etikkurul@deu.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	3982-GOA		
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐		
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Acil Serviste Trombolitik Tedavi Uygulanan Pulmoner Emboli Hastalarının Geriye Yönelik Analizi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADE/ SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Ersin AKSAY Acil Tıp A.D.		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	Araştırmacı dilekçesi	03.10.2018		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

11.4. Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı (güncellemesi)

Karar No:2018/24-28		Tarih:04.10.2018			
KARAR BİLGİLERİ Prof.Dr.Ersin AKSAY'ın sorumluluğu olduğu "Acil Serviste Trombolitik Tedavi Uygulanan Pulmoner Emboli Hastalarının Geriye Yönelik Analizi" isimli klinik araştırmaya ait 03.10.2018 tarihli araştırıcı dilekçesine ilişkin olarak; -Araştırmaya hasta alın süresinin 01.01.2010 ile 28.08.2018 tarihine kadar uzatılması, -Çalışma süresinin Şubat 2018 -Ekim 2018 olarak değiştirilmesi, ile ilgili belgeler incelenerek bilgi edinilmiş ve uygun bulunmuştur.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi 1'ci Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Ali Rıza ŞİŞMAN (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	<i>Ali Rıza Şişman</i>
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Gül Ergör</i>
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof.Dr. Mehmet Retik MAS	Geriatri	DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKUTUK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Ayşe Aydan Özkutuk</i>
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Müge Kiray</i>
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Sevda Özkardeşler</i>
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Sülen Sarioğlu</i>
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Bilge Kara</i>
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	<i>Ayhan Abacı</i>
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEÜ Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐ H ☒	<i>Murat Bektaş</i>
Doç.Dr.Yasemin SOYSAL	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Yasemin Soysal</i>
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEÜ Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐ H ☒	Katılmadı
Mehmet Erhan ÖZKUTUK	Sağlık mensubu olmayan üye	DEÜ Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐ H ☒	<i>Mehmet Erhan Özkutuk</i>
Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu					