



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Dr. Emre BACAKSIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

2023

BOLU



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AYAKTAN VE YATARAK PULMONER EMBOLİ TANISI
KONULAN HASTALARIN KLİNİK SINIFLANDIRMAYA
GÖRE LABORATUVAR VE RADYOLOJİK
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emre BACAKSIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Dr. Öğr. Üyesi Emine ÖZSARI

2023

BOLU

ETİK İLKELERE UYULDUĞUNA DAİR BEYAN

Bu tezin yazarken bilimsel ve etik kurallara uydugumu, başkalarının eserinden yararlanırken o eserlere atıfta bulunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı ve bu tezin bir kısmı veya tamamının başka bir yerde tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Dr.EMRE BACAKSIZ

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bana hep destek olan ve uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve birikimlerinden yararlandığım değerli hocam Doç. Dr. Suat KONUK'a

Tezimin her aşamasında bana yardımcı olan ve uzmanlık eğitimi süresince değerli bilgi ve birikimlerinden yararlandığım tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Emine ÖZSARI'ya

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve birikimlerinden yararlandığım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Emine AFŞİN'e,

Rotasyon dönemlerinde tanıdığım tüm değerli hocalarıma,

Asistanlığım süresince beraber bir sürü zorluğu ve mutluluğu paylaştığımız bölümdeki arkadaşlarıma,

Tezimin her aşamasında bana destek ve yardımcı olan hayat arkadaşım, en kıymetlim Tuğba BACAKSIZ'a sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Emre BACAKSIZ

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	1
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2.GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Pulmoner Emboli.....	5
2.1.1. Tanım.....	5
2.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.1.3. Etiyopatogenez.....	6
2.1.4. Fizyopatoloji.....	7
2.1.5. Risk Faktörleri.....	8
2.1.5.1. Kazanılmış Risk Faktörleri.....	8
2.1.5.2. Kalıtsal Risk Faktörleri.....	9
2.1.6. Klinik değerlendirme.....	11
2.1.7. Klinik Skorlama.....	12
2.1.8. Tanı, Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri.....	14
2.1.8.1. Arter Kan Gazı.....	14
2.1.8.2. Akciğer Grafisi.....	14
2.1.8.3. Elektrokardiyografi (EKG).....	14
2.1.8.4. D-dimer.....	15
2.1.8.5. Akciğer Sintigrafisi.....	15
2.1.8.6. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi.....	17
2.1.8.7. Konvansiyonel Venografi.....	18
2.1.8.8. Manyetik Rezonans Anjiyografi.....	19
2.1.8.9. Ekokardiyografi.....	20
2.1.8.10. Pulmoner Anjiyografi.....	21

2.1. 9. Klinikte Faydalı Olabilecek Labaratuar Parametreleri.....	22
2.1.10. PTE Tanısal Yaklaşım ve Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi.....	22
2.1.11. Ayaktan Başvuran Pulmoner Tromboembolizm Kuşkulu Stabil Hastalarda Tanı Algoritması.....	23
2.1.12. Hastanede Yatan Pulmoner Tromboembolizm Kuşkulu Hastalarda Tanı Algoritması.....	25
2.1.13. Masif PTE Düşünülen Hastalarda Tanı.....	26
2.1.14. Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi.....	27
2.1.15. Yüksek Riskli Pulmoner Tromboembolizmde (Masif PTE) Acil Tedavi.....	28
2.1.16. Orta Riskli Pulmoner Tromboembolizmde (Submasif PTE) Tedavi.....	29
2.1.17. Düşük Riskli Pulmoner Tromboembolizmde Tedavi (Erken Taburculuk ve Evde Tedavi).....	30
2.1.18. Tedavi Yaklaşımı.....	31
2.1.18.1. Medikal ve girişimsel tedavi.....	31
2.1.18.1.1 Antikoagülan Tedavi.....	31
2.1.18.1.2 Standart Heparin.....	31
2.1.18.1.3 Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler.....	33
2.1.18.1.4 Fondaparinux.....	34
2.1.18.1.5 K Vitamini Antagonistleri.....	35
2.1.18.1.6 Rivaroksaban.....	37
2.1.18.1.7 Dabigatran Eteksilat.....	39
2.1.18.1.8 Apiksaban.....	39
2.1.18.1.9 Edoksaban.....	40
2.1.18.1.10 Reperfüzyon Tedavisi.....	41
2.1.18.1.11 Cerrahi Embolektomi.....	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47

4. BULGULAR.....	50
4.1. Tanımlayıcı Bulgular.....	50
4.2. Analitik Bulgular.....	57
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
KAYNAKLAR.....	67



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.5.2.1. VTE Risk Faktörleri.....	10
Tablo 2.1.6.1. Pulmoner tromboembolizmde semptom ve bulgular.....	11
Tablo 2.1.7.1. Wells ve Basitleştirilmiş Wells Pulmoner Tromboembolizm Klinik Tahmini Skorlaması.....	13
Tablo 2.1.7. 2. Modifiye Geneve (Cenevre) ve Basitleştirilmiş Skorlama.....	13
Tablo 2.1.8.5. 1. “The European Association of Nuclear Medicine (EANM)” Rehberi 2019.....	17
Tablo 4.1.1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı.....	50
Tablo 4.1.2. Hastaların Yaş Dağılımı.....	51
Tablo 4.1.3. Hastaların Semptomatik Durumu.....	51
Tablo 4.1.4. Hastaların Derin Ven Trombozu (DVT) Dağılımı.....	52
Tablo 4.1.5. Hastalarının Ekokardiyografik Değerlendirmeye Ölçülen Sistolik Pulmoner Arter Basıncı (PABs) Yüksekliği Dağılımı.....	52
Tablo 4.1.6-7. Hastaların D-dimer Değerlerinin Dağılımı.....	53
Tablo 4.1.8-9. Hastaların Troponin-I Değerlerinin Dağılımı.....	54
Tablo 4.1.10. Hastaların Diğer Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı.....	54
Tablo 4.1.11. Hastaların Trombolitik Verilme Durumu.....	55
Tablo 4.1.12. Hastaların Pulmoner Emboli Tipi Dağılımı.....	56
Tablo 4.1.13. Hastaların Pulmoner Embolinin Yeri Dağılımı.....	56
Tablo 4.1.14. Hastaların Ek Hastalık Varlığının Dağılımı.....	57
Tablo 4.2.1. Hastaların Cinsiyete Göre D-dimer Değerleri.....	57
Tablo 4.2.2. Hastaların Pulmoner Emboli Tipine Göre Yaş Dağılımı.....	58

Tablo 4.2.3. Hastaların Sistolik Pulmoner Arter Basıncı(PABs) Yüksekliğine Göre Yaş Dağılımı.....	58
Tablo 4.2.4. Hastaların Sistolik Pulmoner Arter Basıncı(PABs) Yüksekliğine Göre Trombolitik Uygulanma Dağılımı	59
Tablo 4.2.5. Hastaların Sistolik Pulmoner Arter basıncı(PABs) Yüksekliğine Göre Pulmoner Emboli tipi Dağılımı.....	59
Tablo 4.2.6. Hastaların Sistolik Pulmoner Arter basıncı(PABs) Yüksekliğine Göre Pulmoner Emboli Yeri Dağılımı.....	60
Tablo 4.2.7. Hastaların D-dimer Değerine Göre Pulmoner Emboli Tipi Dağılımı.....	60
Tablo 4.2.8. Hastaların D-dimer Değerine Göre Pulmoner Emboli Yeri Dağılımı.....	60
Tablo 4.2.9. Hastaların Troponin-I Değerine Göre Pulmoner Emboli Tipi Dağılımı.....	61

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 2.1.11. 1. Hemodinamisi Stabil Pulmoner Tromboembolizm (PTE) Kuşkulu Hastalarda Bilgisayarlı Tomografi (BT) Öncelikli Tanı ve Tedavi Yaklaşımı.....24
- Şekil 2.1.11. 2. Hemodinamisi Stabil Pulmoner Tromboembolizm (PTE) Kuşkulu Hastalarda Ventilasyon/Perfüzyon (V/P) Öncelikli Tanı ve Tedavi Yaklaşımı.....25
- Şekil 2.1.13. 1. Hemodinamisi Bozulmuş Pulmoner Tromboembolizm (PTE) Kuşkulu Hastalarda Tanı ve Tedavi Yaklaşımı.....27
- Şekil 2.1.14. 1. Risk Değerlendirmesine Göre Önerilen Tedavi Stratejisi.....28



KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ASSENT: The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen- Yeni Bir Trombolitik Rejimin Güvenlik ve Etkinliğinin Değerlendirilmesi

AST: Aspartat aminotransferaz

BTPA: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

CRP: C-reaktif protein

CTnT: Kardiyak troponin T

CTnI: Kardiyak troponin I

DALY: Disability Adjusted Life Years-Yeti yitimine ayarlanmış yaşam yılı

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

DOAK: Direkt etkili oral antikoagülanlar

DVT: Derin ven trombozu

ECMO : Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyogram

EKOS: Ekosonik Endovasküler Sistemi

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

EANM: The European Association of Nuclear Medicine- Avrupa Nükleer Tıp Derneği

H-FABP: Heart-type Fatty acid Binding Protein- Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein

HİT: Heparine bağlı trombositopeni

ICOPER: International Cooperative Pulmonary Embolism Registry- Uluslararası Kooperatif Pulmoner Emboli Kaydı

INR: International Normalization Ratio - Protrombin zamanı

IU: Uluslararası ünite

KDU: Kompresyon Doppler ultrasonografisi

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KVA: K vitamini antagonistleri

MRA: Manyetik Rezonans Anjiyografi

NT-proBNP: N-terminal pro-beyin natriüretik peptid

LDH: Laktat dehidrogenaz

PABs: Sistolik Pulmoner arter basıncı

PTE: Pulmoner Tromboemboli

PEITHO: Pulmoner Embolide Tromboliz çalışması

PESI: Pulmoner emboli şiddet indeksi

PIOPED: *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis- Pulmoner Emboli*

Tanısının Prospektif Araştırılması

PISA-PED: Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis-

Akut Pulmoner Emboli Tanısının Prospektif Araştırma Çalışması

PVD: Pulmoner vasküler direnç

rt-PA: Rekombinant doku plazminojen aktivatörü

RV: Sağ ventrikül

SaO2: Arteriyel oksijen doygunluğu

SH:Unfraksiyone(standart) Heparin

sPESI: Basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi

TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi

TTE: Transtorasik ekokardiyografi

UFH: Unfraksiyone heparin- Fraksiyone olmamış heparin

V/P: Ventilasyon/perfüzyon Sintigrafisi

VTE: Venöz tromboemboli

VKİ: Vena kava inferior

ÖZET

AYAKTAN VE YATARAK PULMONER EMBOLİ TANISI KONULAN HASTALARIN KLİNİK SINIFLANDIRMAYA GÖRE LABORATUVAR VE RADYOLOJİK PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Pulmoner tromboemboli (PTE), genellikle alt ve üst ekstremitte derin venlerinden kaynaklanan bir veya birçok trombüsün koparak sistemik dolaşımdan pulmoner vasküler yatağa taşınması ile ortaya çıkmaktadır. Tanısının konması güçtür ve özgül bir klinik tablo ile ortaya çıkmadığı için gözden kaçmaktadır. Buna karşılık, erken tedavinin son derece etkili olması nedeniyle, erken tanı konması çok önemlidir. Bu çalışmada Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesini Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalına başvurarak pulmoner tromboemboli tanısı alan hastaların klinik sınıflandırılmalarına göre laboratuvar ve radyolojik değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya 2019 – 2021 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıklarına başvurup pulmoner emboli tanısı alan hastalar alınmıştır. Dışlama kriterleri dikkate alındığında örneklem 100 hasta üzerinde tamamlanmıştır. Araştırmada bakılan parametreler ; derin ven trombozu varlığı, sistolik Pulmoner Arter basıncı yüksekliği, D-dimer ve Troponin-I değerleri, trombolitik verilip verilmemesi, Pulmoner emboli tipi, pulmoner emboli yeridir.

Bulgular: Belirtilen tarihler arasında çalışmaya alınan toplam 100 hastanın 42'si kadındır. Semptomatik dağılıma bakıldığında hastaların %70,0'ı nefes darlığı, %14,0'ı göğüs ağrısı ile başvurmuştur. Hastaların %67'nin sistolik pulmoner arter basıncı PABs)yüksekliği vardır. Klinik-radyolojik ve labaratuvar değerlendirmeye göre hastaların %40,0'ı submasif pulmoner emboli, %45,0'ı non-masif pulmoner embolidir. BT anjiyografi yerleşimlerine göre pulmoner

emboli en sık pulmoner emboli segmenter yerleşimlidir. (%51,0'ında) Kadınların D-dimer değerleri erkeklere göre daha yüksektir. Sistolik pulmoner arter basıncı yüksekliği olanların, sistolik pulmoner arter basıncı yüksekliği olmayanlara göre yaş ortalaması daha yüksek, daha fazla trombolitik tedavi verilmiş, daha fazla masif ve submasif pulmoner emboli görülmektedir. Pulmoner embolisi ana dalda olanların segmenter ve subsegmenter dalda olan embolilere göre sistolik pulmoner arter basıncı anlamlı derecede daha yüksektir. Submasif pulmoner embolinin D-dimer değeri masif ve nonmasif pulmoner emboliye göre ve Anadaldaki pulmoner emboli D-dimer değeri segmenter ve subsegmenter pulmoner emboliye göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Masif pulmoner embolinin Troponin I değeri submasif ve nonmasif pulmoner emboliye göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Sonuç: Sistolik pulmoner arter basıncı yüksek bulunan hastalarda masif ve submasif pulmoner emboli saptanma olasılığı daha yüksektir. Anadalda pulmoner embolisi bulunan hastaların D-dimer değeri diğer emboli yerleşimlerine göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Masif pulmoner embolinin Troponin I değeri diğer emboli tiplerine göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner emboli, sistolik pulmoner arter basıncı, venöz tromboemboliz

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE), genellikle alt ve üst ekstremitte derin venlerinden kaynaklanan bir veya birçok trombüsün koparak sistemik dolaşımdan pulmoner vasküler yatağa taşınması ile ortaya çıkmaktadır. PTE tanısının konması güçtür ve özgül bir klinik tablo ile ortaya çıkmadığı için gözden kaçmaktadır. Buna karşılık, erken tedavinin son derece etkili olması nedeniyle, erken tanı konması çok önemlidir. ^{1 2}

PTE ve derin ven trombozu aynı patolojik sürecin farklı oluşumlarıdır ve venöz tromboembolizm (VTE) adı altında gösterilmektedir. VTE epizotlarının yaklaşık üçte ikisini derin ven trombozu (DVT) oluştururken, üçte birini DVT'nin eşlik ettiği ve etmediği pulmoner tromboemboli (PTE) vakaları oluşturmaktadır. Pulmoner tromboemboli, kalp krizi ve felçten sonra kardiyovasküler hastalıktan ölümlerin en yaygın üçüncü nedenidir ³⁻⁵.

VTE insidansı yaşla birlikte artar ve bu, hem idiyopatik hem de ikincil PE için geçerlidir. Akut PE'li hastalarda yaş ortalaması 62'dir. Hastaların yaklaşık %65'i 60 yaş ya da üzerindedir. Elli yaşından genç olanlarla karşılaştırıldığında, 80 yaşın üzerinde olan hastalarda gözlenen oranlar sekiz kat yüksektir. Zemin hazırlayan etkenlerin olup olmadığının belirlenmesi ve görece öneminin tahmini hem tanısal amaçlar hem de birincil önlemeye ilişkin verilecek kararlar açısından klinik olasılığın değerlendirilmesinde yardımcı olabilmektedir ¹.

VTE görülme sıklığı 75-269/100.000 kişi iken PE'nin sıklığı 39- 115/100.000 kişidir. VTE görülme sıklığı 40'lı yaşlarda sonra her dekatta 2 misli artarak 80'li yaşlarda 8-10 kata ulaşmaktadır. PE, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yıllık 300.000 ölüme neden olmaktadır. VTE Avrupa'da yılda 370.000 ölüme neden olmakta ve bu hastaların sadece %7'si VTE tedavisi alırken, %34'ünün PE' ye bağlı ani ölüm ve %59'unun tanı koyulamayan VTE komplikasyonuna bağlı yani PE sonucu öldüğü tespit edilmektedir ⁶.

PE, zemin hazırlayan herhangi bir etken olmaksızın da ortaya çıkabilir; ancak bu etkenlerden biri ya da daha fazlası genellikle belirlenebilmektedir (ikincil PE). İdiyopatik ya da ikincil PE görülen hastaların oranı, Uluslararası Eşgüdümlü Pulmoner Emboli Kayıt Sistemi'nde (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry: ICOPER) %20 olarak bildirilmektedir ⁷. Hastayla ilgili zemin hazırlayan etkenler arasında; yaş, daha önce geçirilmiş VTE öyküsü, aktif kanser, ekstremitte parestizi ile birlikte nörolojik hastalık, kalp hastalığı ya da akut solunum yetersizliği gibi uzun süre yatmayı gerektiren hastalıklar ve konjenital ya da edinsel trombofili, hormon yerine koyma tedavisi ve oral kontraseptif kullanma yer almaktadır ¹.

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak “düşük, orta ve yüksek olasılıklı” olarak sınıflanmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlamaktadır. D-dimer ve klinik skorlamanın birlikte kullanılması PTE kuşkulu hastaların yaklaşık %30'unda görüntüleme yöntemlerine gerek kalmadan tanının dışlanması sağlamaktadır. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA) ise PTE için yüksek tanısal doğruluğa sahip görüntüleme yöntemidir. Ayrıca BTPA, PTE hastalarında prognostik değerlendirilme yapılmasına yardımcı olmaktadır. Hastalara tanı konulurken aynı anda kalp odalarını değerlendirilebilmekte ve RV fonksiyonunu gösterebilmektedir ^{8,9}.

Tedavi edilmeyen PTE, özellikle sağ ventrikül (RV) disfonksiyonu yaparak mortaliteye sebep olmaktadır. Akut PTE; aritmi, RV yetmezliği veya ikisinin kombinasyonu akut hemodinamik kollapsa neden olmakta, organlara yetersiz arteriyel kan akımına yol açmakta ve ölümle sonuçlanmaktadır. Gelişen tanı yöntemlerine rağmen halen yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu sebeple hastalığın tanı ve tedavisine büyük önem verilmelidir ^{3,10,11}. Bu çalışmada ayakta ve yatarak pulmoner emboli tansı konulan hastaların klinik

sınıflandırmaya göre labaratuvar ve radyolojik parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Emboli

2.1.1. Tanım

Pulmoner tromboembolizm (PTE), genellikle bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması ile oluşan klinik tablodur. Bunun yanı sıra trombüs dışı maddeler (hava, yağ, tümör hücreleri, amniotik sıvı, septik materyal gibi) de pulmoner arteriyel sistemde tıkanma oluşturabilir. PTE ve derin ven trombozunun (DVT) genellikle birlikte olması sebebiyle, tanımlarken iki olayı da ifade eden venöz tromboembolizm (VTE) terimi de kullanılabilir. PTE; mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenebilir bir hastalıktır ^{9,12}.

Masif (yüksek riskli), submasif (orta riskli) ve nonmasif (düşük riskli) pulmoner tromboemboli klinik tanımlamaları mevcuttur. Masif PTE’de, hipotansiyon-şok veya akut sağ ventrikül yetmezliği vardır. Senkop geçiren, hipotansiyon ve ağır hipoksemisi olan, kardiyak arrest gelişen, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalarda acile başvuruda mutlaka akla masif PTE gelmelidir. Submasif PTE’de normal sistemik kan basıncına karşılık, ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilataşyon ve/veya hipokinezi) bulguları vardır. Nonmasif PTE’de ise, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normaldir. Bu klinik tanımlamalar morbidite, mortalite ve tedavi planlaması açısından önemlidir ^{1,9,12}.

2.1.2. Epidemiyoloji

Venöz tromboembolizm (VTE)'in yıllık ortalama insidansı 23-269/100.000 arasındadır ⁹.

VTE, sağlıkta oluşan açığı ölçmekte olan DALY (Disability Adjusted Life Years/Yeti yitimine ayarlanmış yaşam yılı) kaybının en önemli nedenlerinden biridir. Ayaktan tedavi önerileri olmasına karşın halen VTE hastalarının büyük oranı en az altı gün yatarak tedavi edilmektedir. Hastaların %27'sinin işe dönmesi bir yılı bulmaktadır ^{9,13,14}.

Venöz tromboembolizm çoğunlukla ileri yaş hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda, ortalama yaş 50 ve üzerindedir. Farklı çalışmalarda farklı rakamlar olsa da olguların yarısı 65 yaş ve üstüdür; yaş arttıkça VTE riski de artmaktadır. Her 10 yıllık yaş artışı, VTE riskini 1.8-2.8 kat arasında arttırmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, VTE insidansı ve görülme yaşı artarken mortalite azalmaktadır ^{9,14-16}.

Geniş bir kayıt çalışmasında; PTE'ye bağlı 30 günlük mortalite %1.8, yedi günlük mortalite ise %1.1 olarak bulunmuştur. Özellikle yeterli tedavi almayan olgularda risk yüksektir. Çeşitli nedenlerle hiç antikoagülan tedavi almayan VTE olgularında mortalite %53'e kadar çıkmaktadır. Tedavi başlanan ancak 90 günlük tedaviyi tamamlamayan olgularda ise mortalite %3.3'tür ^{9,14-16}.

Hastalık ağırlığı da mortaliteyi etkilemektedir. Örneğin; düşük riskli PTE olgularında PTE'ye bağlı mortalite görülmezken, orta riskli olgularda tedaviye rağmen mortalite yedinci günde %0.8, 30. günde ise %1.3 olmuştur. Hemodinamik olarak stabil olmayan olgularda PTE'ye bağlı ölüm oranları yedinci günde %6.5, 30. günde ise %2.8 olmuştur ^{9,14-16}.

2.1.3. Etyopatogenez

Normal hemostaz; kanın damarlar içinde pıhtılaşmadan akışkanlığının korunmasını ve damar zedelenmelerinde hızlı yerel hemostatik tıkaç oluşturarak kanamanın durmasını sağlayan mekanizmaları içerir. Bu mekanizmalarda damar duvarı (endotel ve endotel altı dokular),

trombositler ve pıhtılaşma sistemi rol almaktadır. Venöz trombüs oluşumundaki predispozan faktörler genel olarak 1856 yılında Virchow tarafından 3 ana olay ile açıklanmıştır ^{2,9}:

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

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

3. Damar endotel hasarı: Damar endotel hasarı, damar duvarının media tabakası zedelenmesinde ya da aterosklerotik plaklarda, trombüs oluşumuna dirençli yüzeylerin oluşturulamaması ve/veya kan akımında oluşan değişiklikler sonucu trombus eğiliminin arttığı düşünülmektedir. Her tür travma ve cerrahi işlemler, damar endotelinde değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler trombüs oluşmasına neden olmaktadır ^{2,9}.

2.1.4. Fizyopatoloji

Sistemik dolaşımdaki trombüslerin pulmoner damarlara migrasyonu ile oluşan PE'de bu trombüslerin büyük çoğunluğu (%75) alt ekstremité derin venlerinden kaynaklanır. Damar bütünlüğünün bozulması, koagülabilitéde artış ve staz (Virchow triadı) derin ven trombozunun patogeneğinde önemli rol oynar. PE hem dolaşımı hem de gaz değişimini etkileyen ölümcül bir hastalıktır. Ciddi PE vakalarında ölümün ana nedeni akut basınç yüküne

bağlı gelişen sağ ventrikül disfonksiyonudur. Pulmoner arter yatağının %30- 50'sinin trombüs tarafından tıkanması pulmoner arter basıncında (PAB) yükselmeye neden olur ve tromboksan A2 ve serotonin gibi mediatörlerin salınımı vazokontrüksiyon ve pulmoner vasküler dirençte (PVD) artışa neden olur. Ayrıca etkilenen akciğer bölgesindeki anatomik tıkanıklık ve hipoksik vazokontrüksiyon PVD'de artmaya yol açarken eş zamanlı olarak arteriyel komplansta azalmaya neden olur. Bu olaylar sonucunda erken diastol evresinde daha ince duvarlı olan sağ ventrikülün kasılmasındaki uzama ve dilatasyon interventriküler septumu sol ventriküle doğru kaydırarak sol ventrikülün dolumunun ve kardiyak outputun azalmasına neden olarak hipotansiyon ve hemodinamik instabilite ile sonuçlanır. Dolayısıyla PE'nin klinik şiddeti ve sonucunu tespit etmede sağ ventrikül dolumu ve akımındaki azalmadan kaynaklanan akut sağ ventrikül yetmezliği önemli yer tutar. PE'de görülen hipoksinin nedeni ventilasyon/perfüzyon oranındaki bozukluktur. Ayrıca alveolar hemoraji hemoptiziye neden olur^{3,16-18}.

2.1.5. Risk Faktörleri

2.1.5.1. Kazanılmış Risk Faktörleri

En büyük risk faktörünü cerrahi girişimler oluşturur. Kalça kırığı, kalça replasmanı, diz replasmanı, abdominal cerrahi, pelvik kanser cerrahisi VTE riski en yüksek cerrahilerdir. Yatak istirahati, felç ve 8 saatten uzun seyahat gibi immobilizasyon etkenleri VTE riskini arttırmaktadır. Gebelik, oral kontraseptif ajanların kullanımı ve hormon replasman tedavisi de VTE riskini arttırmaktadır. Özellikle 35 yaş üzerinde, 3.trimesterde, post-partum dönemde, çoğul gebelikte, sezaryen ile doğumda risk yüksektir. VTE oranı MI geçirenlerde %5-35, konjestif kalp yetmezliğinde (KKY) %9-21 oranındadır. Ejeksiyon fraksiyonu düştükçe risk artar. KOAH (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı) akut ataklarda %3,3-8,9 oranında PTE

saptanmıştır. Kanserin VTE riskini 4-6 kat arttırdığı tahmin edilmektedir. Ayrıca kanserli hastalarda yüksek oranda tromboembolik tekrarlama riski mevcuttur. Özellikle akciğer, pankreas, beyin, meme, prostat, mide, kolorektal ve genitoüriner sistemin malignansileri VTE yönünden yüksek risk yaratır. Kemoterapi alan hastalarda risk daha da artar. Yaşın artması ile PTE insidansı artmaktadır. Bu artış yaşla birlikte artış gösteren diğer komorbiditeler (kanser, kalp yetmezliği vb) ile de ilişkilidir. Obezite PTE için risk faktörüdür. Vücut Kitle İndeksi $>30 \text{ kg/m}^2$ olanlarda obez olmayanlara göre DVT riski 2,4 kat, PTE riski ise 2,9 kat artmıştır. Sigara, PTE için bağımsız risk faktörüdür. Günde 15 adet ve daha fazla sigara içen erkeklerde, içmeyenlere göre PTE riski 2,8 kat artmıştır. Santral venöz katater ya da transvenöz pacemaker uygulananlarda hastalarda üst ekstremitte DVT veya PTE gelişme riski artmıştır. Bu risk 5-7. günlerde en yüksektir. İnflamatuar barsak hastalığı olan hastalarda VTE riski artmıştır. Ancak kesin patofizyolojik mekanizma belli değildir ^{12,19-21}.

2.1.5.2. Kalıtsal Risk Faktörleri

Kalıtsal faktörler PTE olgularının yaklaşık %20-50'sinden sorumludur. Bu grupta yer alan hastaların genç (50 yaşın altında) ve tekrarlayan VTE geliştirme potansiyeline sahip oldukları gösterilmiştir. Antifosfolipit sendromu olanlarda 1/3 oranında DVT ve %10 düzeyinde PTE saptanmaktadır. Antitrombin III, protein C ve S eksiklikleri, homozigot faktör V Leiden mutasyonu, protrombin G20210A mutasyonu ve heterozigot faktör V Leiden mutasyonları VTE riskini artırır. Hiperhomosisteinemi ise sağlıklı toplumda da yüksek olması nedeniyle ülkemizde anlamlı risk faktörü olarak saptanmamıştır. Trombofili araştırmasına Faktör V Leiden, protrombin 20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikoru incelemeleri ile başlanır. Daha az sıklıkta rastlanan antitrombin III, protein C ve protein S eksikliğini daha sonra araştırmak uygun bir yaklaşımdır. Tromboz gelişen hastalarda akut dönemde protein C, protein S, antitrombin düzeyleri tüketime bağlı azalır. Bu sebeple bu eksikliklere yönelik testler yaklaşık 3-6 hafta sonra istenir. Heparin kullananlarda Antitrombin III, oral

antikoagölan kullananlarda ise protein C ve protein S ölçümleri yanlış sonuç verir, bu sebeple önerilmemektedir ^{12,21,22}.

Tablo 2.1.5.2. 1. VTE Risk Faktörleri

Genetik risk faktörleri	Kazanılmış risk faktörleri
Antitrombin III eksikliği	İleri yaş
Protein C eksikliği	Nefrotik sendrom
Protein S eksikliği	Şişmanlık
Aktive Protein C rezistansı: (Faktör V Leiden)	Uzun süreli seyahat
Protrombin G20210A mutasyonu	Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)
Hiperhomosisteinemi	İmmobilizasyon
Faktör VIII artışı	Kanser
Konjenital disfibrinojenemi	Konjestif kalp yetersizliği
Antikardiyolipin antikorları	Miyokard infarktüsü
Plazminojen eksikliği	İnme
Faktör VII eksikliği	Oral kontraseptif kullanımı
Faktör IX artışı	Hormon replasman tedavisi
	Kemoterapi
	Santral venöz kateter
	Spinal kord yaralanması
	Polisitemia Vera
	Gebelik/Lohusalık
	Travma

2.1.6. Klinik değerlendirme

Tablo 2.1.6. 1. Pulmoner tromboembolizmde semptom ve bulgular

Semptomlar	Klinik Bulgular
Sık görülenler (> %50) • Dispne • Ani başlayan dispne • Plöretik göğüs ağrısı	• Takipne (> 20/dakika) • Taşikardi (> 100/dakika) • Anksiyete • Ateş • Bacakta şişme/hassasiyet • Göğüs duvarında hassasiyet • Sibilan ronküsler • Sağ ventrikül yetmezliği bulguları (örn. boyun venlerinde distansiyon, sağ ventriküler S₃)
Daha az sıklıkla görülenler (%16-49) • Öksürük • Baş dönmesi/presenkop • Senkop • Bacakta şişme, ağrı	
Nadir görülenler (< %15) • Yavaş başlangıçlı dispne • Ortopne • Hemoptizi • Anjina benzeri göğüs ağrısı • Palpitasyon • Wheezing • Çarpıntı	

Akut PE'nin klinik belirti ve semptomları spesifik değildir. Çoğu durumda, dispne, göğüs ağrısı, presenkop veya senkop veya hemoptizi olan bir hastada PE'den şüphelenilir ²³.

Hemodinamik instabilite, nadir fakat önemli bir klinik belirteçtir. Senkop hemodinamik instabilite ve RV disfonksiyonu ile ilişkilidir. Bazı durumlarda, PE asemptomatik olabilir veya başka bir hastalığın tanısallı çalışması sırasında tesadüfen bulunabilir. Dispne santral PE'de akut ve şiddetli olabilir; küçük periferik PE'de genellikle hafiftir ve geçici olabilir.

Önceden var olan kalp yetmezliği veya akciğer hastalığı olan hastalarda, dispne artışı PE'nin tek belirtisi olabilir. Göğüs ağrısı PE'nin sık görülen bir semptomudur ve genellikle akciğer enfarktüsüne neden olan distal emboli nedeniyle plevral tahrişten kaynaklanır ¹¹.

Santral PE'de, göğüs ağrısı tipik olarak RV iskemisini yansıtan ve akut koroner sendrom veya aort diseksiyonundan ayırıcı tanı gerektiren tipik bir anjina karakterine sahip olabilir.

Semptomlara ek olarak, PE için predispozan faktörlerin bilgisi, mevcut predispozan faktörlerin sayısı hastalığın klinik olasılığını belirlemede önemlidir, ancak PE'li hastaların

%40'ında predispozan faktör bulunmamaktadır ²⁴. Hipoksemi sıktır, ancak hastaların <%40'ında normal arteriyel oksijen doygunluğu (SaO₂) vardır ve %20'sinde normal alveoler arteriyel oksijen gradyanı vardır. Hipokapni de sıklıkla akut dönemde görülür. Akciğer grafisi sıklıkla anormaldir ve bulguları genellikle PE'de spesifik olmasa da, diğer dispne veya göğüs ağrısı nedenlerini dışlamak için yararlı olabilir ^{20,25,26}.

2.1.7. Klinik Skorlama

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak “düşük, orta ve yüksek olasılıklı” olarak sınıflanmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. D-dimer ve klinik skorlamanın birlikte kullanılması PTE kuşkulu hastaların yaklaşık %30'unda görüntüleme yöntemlerine gerek kalmadan tanının dışlanmasını sağlar ²⁷. Wells (Kanada) skorlaması ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması, yaygın olarak kullanılan, valide edilmiş klinik skorlama yöntemleridir (**Tablo 2.1.7.1., Tablo 2.1.7. 2.**) ²⁸. Her iki skorlama, klinik pratik kullanımda uyumu arttırmak için basitleştirilmiş ve eksternal validasyonları yapılmıştır. Basitleştirilmiş formların birbirlerine üstünlükleri saptanmamıştır. Bu klinik skorlamalar ile hastalar; düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak üç grupta sınıflandırılırlar. Her iki skorlamanın ve basitleştirilmiş formlarının “PTE olası” ve “PTE olası değil” olarak iki basamaklı sınıflandırılması, değerlendirmeyi kolaylaştırmaktadır. PTE kuşkulu normotansif hastalarda, negatif D-dimer (ELISA) ve düşük/orta klinik olasılık saptanıp PTE dışlanarak tedavi verilmediğinde üç ay içinde VTE insidansı %0,14 bulunmuştur ^{12,20,26}.

Tablo 2.1.7. 1. Wells ve Basitleştirilmiş Wells Pulmoner Tromboembolizm Klinik Tahmini Skorlaması

Bulgu	Puan	Basitleştirilmiş
Derin ven trombozu semptom ve bulguları varlığı	3.0	1
Alternatif tanı olasılığı düşük	3.0	1
Taşikardi (> 100/dakika)	1.5	1
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5	1
Daha önce derin ven trombozu veya pulmoner emboli öyküsü	1.5	1
Hemoptizi	1.0	1
Kanser varlığı	1.0	1
Wells < 2.0 puan: Düşük klinik olasılık 2.0-6.0 puan: Orta klinik olasılık > 6.0 puan: Yüksek klinik olasılık ≤ 4 puan: PTE olası değil > 4 puan: PTE olası		
Basitleştirilmiş Wells 0-1 puan: PTE olası değil ≥ 2 puan: PTE olası		

Tablo 2.1.7. 2. Modifiye Geneve (Cenevre) ve Basitleştirilmiş Skorlama

Bulgu	Puan	Basitleştirilmiş
> 65 yaş	1	1
Daha önce derin ven trombozu veya pulmoner tromboembolizm öyküsü	3	1
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2	1
Aktif kanser varlığı	2	1
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3	1
Hemoptizi	2	1
Kalp hızı: 75-94/dakika	3	1
Kalp hızı: > 95/dakika	5	2
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4	1
Modifiye Geneve 0-3 puan: Düşük olasılık 4-10 puan: Orta olasılık ≥ 11 puan: Yüksek olasılık 0-5 puan: PTE olası değil > 6 puan: PTE olası		
Basitleştirilmiş Geneve 0-1: Düşük olasılık 2-4: Orta olasılık ≥ 5: Yüksek olasılık 0-2: PTE olası değil ≥ 3: PTE olası		

2.1.8. Tanı, Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri

2.1.8.1. Arter Kan Gazı

Akut PTE'li hastalarda arteriyel hipoksemi (%74) ve solunumsal alkaloz (%41) sık gözlenir. Ancak solunumsal alkalozun, akciğer ödemi, pnömoni, gebelik ve sepsis gibi birçok durumda da oluşacağı unutulmamalıdır. Hastaların %10-25'inde AKG normal olabilir. PaO₂ normal olan hastalarda alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artmış olabilir. Arteriyel kan gazları, hastalığın ciddiyeti hakkında da bir fikir verebilir. Arteriyel oksijen saturasyonu %95 ve üzerinde ise mortalite hipoksemik hastalara göre daha düşüktür^{9,20,29}.

2.1.8.2. Akciğer Grafisi

Pulmoner tromboembolizmde akciğer grafisi sıklıkla anormaldir, ancak bulgular PTE'ye özgü değildir. Akciğer grafisi diğer dispne veya göğüs ağrısı nedenlerini dışlamak için yararlı olabilir. Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE'li hastaların yaklaşık %20-25'inde akciğer grafisi normaldir. Ancak akciğer grafisinin normal olması PTE olasılığını dışlatmaz^{12,20,23}.

2.1.8.3. Elektrokardiyografi (EKG)

Pulmoner tromboembolizm olgularında en sık bulgular (%70); taşikardi, nonspesifik ST segment ve T dalga değişiklikleridir. Bu bulgular PTE için özgü değildir. EKG daha çok miyokard infarktüsü, perikardit gibi ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların tanınmasında önem taşır. Nonmasif PTE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir. Hafif olgularda tek anormallik, hastaların %40'ında bulunan sinüs taşikardisi olabilir. Submasif ve masif PTE olgularında akut sağ ventrikül yüklenmesi ve iskemisine ilişkin EKG bulgularına sık rastlanır. Sağ ventrikül yüklenme göstergesi olan EKG değişiklikleri (V1-V4'te T dalgalarının negatifleşmesi, V1'de QR paterni, S1Q3T3 paterni ve inkomplet veya tam sağ dal bloğu) genellikle ağır PTE olgularında bulunur. Atriyal aritmiler, bradikardi (<50 atım/dakika) veya taşikardi (>100 atım/dakika), yeni gelişen sağ dal bloğu, inferiyorda Q dalgası (II, III ve

aVF’de), S1Q3T3 paterni, anteriyorda ST segment değışikliği ve T dalga negatifliği kötü prognosisla ilişkili bulunmuştur ^{12,29,30}.

2.1.8.4. D-Dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür. Akut trombozda, D-dimer seviyesi yükselir. Ancak D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür. Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, gebelik vb. durumlarda da düzeyi yükselebilir. Kullanılan D-dimer analizinin tanısal performansının bilinmesi önemlidir. D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin yüksektir. Kantitatif ölçüm için ELISA ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) yöntemleri, kalitatif ölçümler için mikrolateks, “Red cell” aglütinasyon (SimpliRED) ve klasik lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır. Bu testler arasında klasik lateks aglütinasyon testi ve Red cell aglütinasyon testi (SimpliRED) en az duyarlı, ELISA ve turbidimetrik test ise en duyarlı olanlardır ($\geq$ %95). Yüksek D-dimer seviyelerinin pozitif prediktif değeri ve özgüllüğü düşük (%40-60) olduğundan D-dimer’in yüksek değerlerde bulunması her zaman PTE tanısını doğrulamaz. Bu nedenle tanısal algoritma kullanılmadan gereksiz radyolojik inceleme yapılmamalıdır. ELISA gibi kantitatif yöntemlerle çalışılan D-dimer testinin negatif prediktif değeri yüksek olup; özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan, klinik olasılığı düşük ve orta olan hastalarda, normal D-dimer seviyesi akut PTE veya derin ven trombozu (DVT)’nu $>$ %95 duyarlılık ile dışlar. Eşik değeri 500 $\mu\text{g/L}$ ’dir ^{12,20,31,32}.

2.1.8.5. Akciğer Sintigrafisi

Önceleri kullanımı çok yaygın olan akciğer sintigrafisi, özellikle çok detektörlü BTPA sonrası daha az kullanılmaya başlanmıştır. Akut PTE’de perfüzyon sintigrafisinde etkilenen akciğer

segmentinde azalmış perfüzyonla birlikte bozulmamış ventilasyon (uyumsuz defektler) beklenir. Perfüzyon sintigrafisi normal ise, daha fazla test yapılmadan PTE tanısının dışlanması önerilir. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir. Amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vs.), plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir. Bu durumlarda perfüzyon taramaları, xenon-133 gazı, krypton-81 gazı, teknesyum-99m etiketli aerosollerin veya teknesyum-99m işaretli mikropartiküllerin kullanıldığı ventilasyon çalışmasıyla kombine edilebilir. Ventilasyon sintigrafisi akut PTE dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen, ancak ventile olmayan anormal akciğer sahalarını göstererek perfüzyon sintigrafisinin özgüllüğünü artırır. Ancak, bazı olgularda göğüs ağrısı ve nefes darlığı gibi semptomlar nedeniyle ventilasyon yapılması mümkün olmamaktadır. Ventilasyon sintigrafisi çekilemediği durumlarda perfüzyon sintigrafisi akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilebilir. PISA-PED kriterleri perfüzyon sintigrafisini PA grafi ile birlikte kullanarak, PTE tanısının koyulması veya dışlanmasında yüksek doğrulukta sonuçlar sağlamış ve tanısal olmayan (nondiagnostik) sonuçları azaltmıştır ²⁹.

Ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisinin değerlendirme sonuçları, PIOPED çalışmasında belirlenen kriterler yıllar içinde güncellenerek daha anlaşılır hale getirilmiştir. Modifiye PIOPED II kriterlerinde V/P sintigrafisi için sonuçlar; normal, çok düşük olasılık, yüksek olasılık ve tanısal olmayan olarak sınıflandırılmaktayken sadece perfüzyon sintigrafisi için sonuçlar; normal (PTE yok), yüksek olasılıklı (PTE için tanısal) ve tanısal olmayan şeklinde yorumlanmaktadır. Prospektif araştırmalarda, modifiye PIOPED II kriterlerinin orijinal PIOPED kriterlerine göre daha az tanısal olmayan sonuçlar sağladığı gösterilmiştir. Daha güncel olan ve günümüzde kullanılan Avrupa Nükleer Tıp Rehberinin (2019) kriterleri de V/P

sintigrafisi sonuçlarını; PTE var, PTE yok ve PTE için tanısal olmayan değerlendirme olarak sınıflandırmaktadır. ^{12,33,34}.

Tablo 2.1.8.5. 1. “The European Association of Nuclear Medicine (EANM)” Rehberi 2019

Pulmoner tromboembolizm var • Pulmoner vasküler anatomi ile uyumlu olarak en az bir segment veya iki alt segmentin V/P uyumsuzluğu (akciğer periferinde kama şeklinde defektler)
Pulmoner tromboembolizm yok • Akciğerlerin anatomik sınırları ile uyumlu normal perfüzyon paterni • Herhangi bir boyut, şekil veya sayıdaki eşleşen veya tersine çevrilmiş V/P defektleri • Bir lob, segment veya subsegment paternini takip etmeyen uyumsuzluk
Pulmoner tromboembolizm için tanısal olmayan • Spesifik hastalıklara özgü olmayan yaygın V/P anormallikleri
V/P: Ventilasyon/perfüzyon.

9

2.1.8.6. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

Pulmoner tromboembolizm olduğu kanıtlanmış olguların %70’inde DVT saptanmıştır.

Olguların çoğunda PTE, alt ekstremitedeki DVT’den kaynaklanır. Nadiren de üst ekstremitede DVT görülür. DVT tanısı için kontrast venografi altın standart testtir. Ancak komplikasyonları ve kolay ulaşılabilir olmaması nedeniyle günümüzde, yerini büyük ölçüde alt ekstremitte kompresyon Doppler ultrasonografisi (KDU) almıştır. Klasik venografi kullanılarak yapılan çalışmalarda, PTE olduğu kanıtlanmış hastalarda DVT’lerin %60’ının proksimalde, %20’sinin ise distal venlerde yer aldığı ve bu olguların yaklaşık %50’sinin asemptomatik olduğu saptanmıştır. KDU proksimal semptomatik DVT teşhisi için > %90 duyarlılığa ve yaklaşık %95 özgüllüğe sahiptir ^{35,36}. PTE olgularının %30-50’sinde KDU ile DVT gösterilmiştir. KDU’da DVT için doğrulanmış tek tanısal kriter, pıhtı varlığını gösteren venin yetersiz kompresyonudur. Akış ölçümleri güvenilir değildir. KDU’da pozitif proksimal

DVT varlığı PTE için yüksek pozitif prediktif değere sahiptir. Güncel bir meta-analize göre KDU'nun PTE için tanısal özgüllüğü (%96) yüksek ancak duyarlılığı (%41) düşüktür.³⁵⁻³⁷. Derin ven trombozu ile ilgili klinik bulguların varlığında KDU ile proksimal trombüs tanı şansı artmaktadır. KDU tanısal olmayan ancak PTE kuşkusu olan olgularda seri KDU ile izlem (7 ve 14. günler) önerilir. Tedavi edilmeyen distal trombüs proksimale doğru büyüyeceğinden KDU'nun en azından bir hafta sonra tekrarı yöntemin tanı değerini arttırmaktadır. Distal ve proksimal derin venlerinin kombine değerlendirildiği komplet KDU yöntemi ile başlangıçta DVT saptanmayan hastalarda seri KDU gereksinimi azaltılabilir. Kompresyon Doppler ultrasonografi özellikle BTPA kontrendikasyonu olan olgularda ve gebelerde tanı stratejisinde yararlı bir tanı yöntemidir. PTE kuşkulu hastada alt ekstremitte KDU pozitif bulunursa, daha ileri bir inceleme yapılmasına gerek duyulmadan antikoagülan tedavi başlanabilir^{37,38}. Rezidüel trombüslerin nüks sıklığı ile ilişkili olmaları nedeniyle, sekonder profilaksi sürecinin bitiminde KDU ile rezidüel trombüslerin araştırılması, sekonder profilaksi süresinin belirlenmesinde yararlıdır. Alt ekstremitte venöz KDU incelemesinin normal bulunması, DVT'yi dışlatmaz. Acil servise hemodinamik bozukluk ve PTE şüphesi ile başvuran hastalarda kardiyak ultrason ile venöz KDU kombinasyonu, özgüllüğü artırabilir. Tersine, bir çalışmada; ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu belirtileri olmayan ve KDU normal bulunan hastalarda yüksek (%96) negatif prediktif değerle PTE dışlanmıştır^{12,36,39,409}.

2.1.8.7. Konvansiyonel Venografi

Kontrast venografi, alt ekstremitte ve daha üstündeki DVT tanısı için altın standarttır. PTE'den kuşkulandığında, görüntüleme tekniklerinin kullanımıyla kesin tanıya ulaşılamadığı durumlarda DVT araştırılması için venografi son çare olarak uygulanabilir. Klasik venografi ile ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Son yıllarda spiral BTPA sırasında aynı protokolün bir parçası olarak yapılan BT venografi çekimleri ile alt ekstremitte proksimal venlerinin

incelemesi sağlanmaktadır. BT venografi ile iliyak ven ve vena kava inferiyor da görüntülenebilmektedir ancak gonadların aldığı doz, tek başına BTPA’da alınan dozun iki katıdır. PIOPED II çalışmasında çok detektörlü spiral BTPA’nın PTE tanısı için Tanı-Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri 23 duyarlılığı %83 iken, BT venografi ile bu oranın %93’e yükseldiği bildirilmiştir. İşlemin negatif prediktif değeri %95’ten %97’ye yükselmektedir. Bu yöntemin tanıya katkısı sınırlıdır, ek kontrast madde verilmesine ve hastanın daha yüksek radyasyona maruz kalmasına neden olur. Bu nedenle yarar-zarar oranı göz önüne alınmalıdır ^{9,35,41}.

2.1.8.8. Manyetik Rezonans Anjiyografi

Anjiyografik görüntüleme elde edilerek pulmoner arterler içindeki trombüsü doğrudan görüntüleyebilir. Görüntü elde etmek için gereken zaman kısadır. MRA ile ilgili çalışmalar ümit verici olsa da düşük duyarlılık, yüksek oranda net olmayan görüntüler ve pek çok merkezde ulaşılamıyor olması gibi nedenlerle henüz klinik pratikte kullanımı için uygun görülmemektedir. PIOPED III çalışmasında MRA’nın %25 oranında teknik olarak yetersiz olduğu saptanmıştır. Hareket artefaktların yarattığı görüntüleme sorunları nedeniyle spiral BTPA’dan daha az kullanılır. Subsegmental pulmoner arterleri göstermede etkinliği düşüktür. Mevcut verilerle PTE’yi dışlamak için MRA tavsiye edilmez. Bu teknik, renal bozukluğu veya kontrast maddeye karşı allerji öyküsü olan hastalarda BTPA’ya alternatif olarak kullanılabilir. Diğer tekniklerle görüntülemenin güç olacağı pelvis ve vena kava inferiyordaki trombüslerin saptanması için yararlı olabilir. İyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeniyle gebelerde kullanılabilir. Negatif MRA ile birlikte negatif KDU varlığında klinik olarak anlamlı PTE’nin güvenle dışlanabileceğini göstermek üzere dizayn edilmiş çok merkezli bir çalışma yürümektedir ^{9,10,42}.

2.1.8.9. Ekokardiyografi

Akut PTE’de oluşabilen, sağ ventrikülün aşırı yüklenmesi ve işlev bozukluğu transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile tespit edilebilir. Sağ ventrikülün kendine özgü geometrisi göz önüne alındığında, sağ ventrikül boyutu veya fonksiyonu hakkında hızlı ve güvenilir bilgi sağlayan bir ekokardiyografik parametre yoktur. Bu nedenle PTE tanısında ekokardiyografik kriterler çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Bildirilen %40-50 negatif prediktif değeri nedeniyle, negatif bir sonuç PTE’yi dışlayamaz. Öte yandan, sağ ventrikül aşırı yük veya fonksiyon bozukluğu belirtileri akut PTE yokluğunda da bulunabilir ve eşlik eden kardiyak veya solunum yolu hastalığına bağlı olabilir. PTE olan hastalarda sağ ventrikül dilatasyonu > %25 olguda saptanır⁴³. PTE için yüksek pozitif prediktif değerlere ulaşmak amacıyla daha spesifik ekokardiyografik bulgular tanımlanmıştır. Pulmoner ejeksiyon akselerasyon zamanının (sağ ventrikül çıkış yolunda ölçülür) < 60 ms olması ile zirve sistolik triküspit kapak gradyanının < 60 mmHg olmasının kombinasyonu (“60/60” belirtisi) veya sağ ventrikül serbest duvar kontraktilitesinin sağ ventrikül apeksine kıyasla baskılanmış olması (McConnell işareti) PTE ile uyumlu bulgular olarak değerlendirilmektedir. Ancak, bu bulgular PTE hastalarının sadece %12-20’sinde mevcuttur. PTE hastalarının %10’unda rastlantısal olarak ekokardiyografide anlamlı sol ventrikül sistolik disfonksiyonu veya kalp kapak hastalığı bulguları saptanabilir⁴³. Triküspit halkasal düzlem sistolik eksürsasyonu (TAPSE) azalması PTE hastalarında bulunabilir. Ekokardiyografinin, hemodinamik olarak stabil PTE şüpheli hastalarda rutin yapılması zorunlu değildir, ancak akut dispnenin ayırıcı tanısında yararlı olabilir. TTE masif/submasif PTE’de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde ve masif PTE ile karışabilen; aort diseksiyonu, akut kapak disfonksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyogenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır. Sağ

ventrikül dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ atriyumda mobil trombüs varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, PFO varlığı PTE’li hastaların ekokardiyografisinde gözlenebilecek değişikliklerdir. Bu bulgular esas olarak masif PTE’de gelişir ve PTE’nin ağırlığını gösterir. Ekokardiyografide diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının ≥ 0.9 olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Ekokardiyografi, şok tablosu ile acil servise gelen, masif emboliden kuşkulanan ancak BTPA çekilemeyen olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır. Yatak başında yapılacak ekokardiyografide, sağ ventrikül disfonksiyonunun saptanması veya PTE için daha spesifik olan bulgular varlığında (60/60 belirtisi, McConnell işareti, sağ kalpte trombüs), bu tabloya neden olabilecek diğer durumların dışlanması acil reperfüzyon tedavi kararı için faydalı olacaktır ⁴⁴. Ekokardiyografi yapan kişinin bu konuda tecrübeli olmaması durumunda ve eşlik eden kardiyopulmoner hastalıklar varlığında yöntemin duyarlılığı azalmaktadır. Hastaların eski ekokardiyografi sonuçları ile karşılaştırma yapılması gereksiz incelemeleri engelleyebilir. Bu olgularda, alt ekstremitte venöz KDU ile TTE’nin birlikte kullanımı özgüllüğü arttırabilir.

Ekokardiyografide sağ ventrikül işlev bozukluğu belirtileri bulunmazken, venöz KDU normal ise hemodinamik bozukluk olarak PTE pratikte yüksek oranda dışlanır (%96) ^{9,43,45}.

2.1.8.10. Pulmoner Anjiyografi

Geçmiş yıllarda konvansiyonel pulmoner anjiyografi akut PTE teşhisi için “altın standart” kabul edilirdi. Daha az invaziv olan BTPA’nın da benzer tanısal doğruluğu mevcuttur. Bu nedenle günümüzde pulmoner anjiyografi nadir kullanılmaktadır. Pulmoner anjiyografide prosedüre bağlı %0.5 mortalite, %1 ölümcül olmayan majör komplikasyon ve %5 minör komplikasyon bildirilmiştir. Özellikle trombolitik uygulanacak hastalarda kanama riski yüksektir. Yüksek klinik olasılıklı hastalarda noninvaziv tanı yöntemleriyle PTE tanısının dışlanamadığı olgularda endikedir. Ayrıca kateter ve cerrahi embolektomi öncesi trombüs

yaygınlığının gösterilmesi amacıyla da yapılması önerilir. Ancak selektif pulmoner anjiyografi bile subsegmental arterlerdeki trombüsler için tanısal olmayabilir. Dijital subtraksiyon anjiyografi sayesinde daha hızlı ve rahat bir çekim olanağı ile periferik subsegmental seviyelerdeki 1-2 mm kadar küçük trombüsler görülebilir. Dijital anjiyografinin komplikasyonları oldukça nadirdir ancak bu işlem pahalıdır, önemli kişisel değerlendirme farklılıkları vardır ve deneyim gerektirir ^{9,46,47}.

2.1. 9. Klinikte Faydalı Olabilecek Labaratuar Parametreleri

Pulmoner tromboembolizm olgularında lökositoz, serum laktat dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP), aspartat aminotransferaz (AST) ve sedimentasyon hızında artış saptanabilir. Ancak bu bulgular PTE için özgün değildir. Miyokardiyal hasarı gösteren biyobelirteçler; kardiyak troponin T (cTnT), kardiyak troponin I (cTnI) ve kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren biyobelirteçler; beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP) özellikle masif ve submasif PTE olgularında tanıda ve tedavi kararlarında kullanılır ⁹.

2.1.10. PTE Tanısal Yaklaşım ve Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi

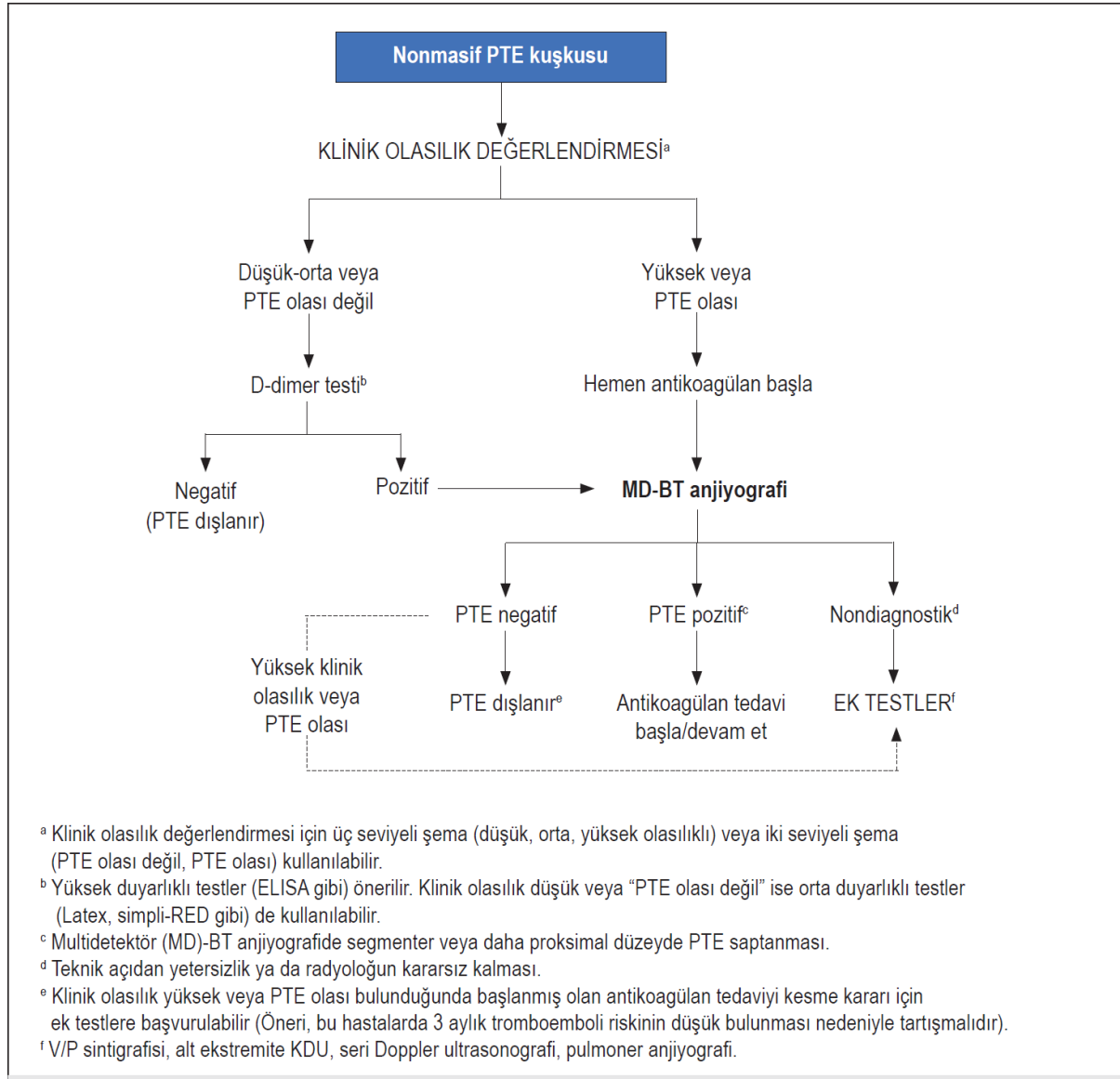
Pulmoner tromboembolizm kuşkusu ile başvuran hastada; semptomların, klinik bulguların ve predispozan faktörlerin birlikte değerlendirilmesiyle yapılan klinik olasılık tahminleri ile daha doğru prevalans değerlerine ulaşılabilmektedir. Klinik olasılık tahmini, D-dimer, multidetektörlü BTPA, ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisi ve alt ekstremité kompresyon Doppler ultrasonografisi (KDU) gibi yöntemlerin değişik kombinasyonlarını barındıran noninvaziv tanı stratejileri kullanılmaktadır. Bunların seçiminde; hekimin sahip olduğu yerel olanaklar, bu incelemeleri yapan kişilerin tecrübesi, maliyet ve kullanılan testlerin kanıta dayalı güvenilirlik oranları göz önüne alınmalıdır ^{9,12,28}.

2.1.11. Ayaktan Başvuran Pulmoner Tromboembolizm Kuşkulu Stabil Hastalarda Tanı Algoritması

Pulmoner emboliyi düşündüren semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalardaki PTE prevalansı yaklaşık %30 civarındadır. Wells veya modifiye Geneva kriterleri ile klinik olasılık değerlendirmesi yapılması ve D-dimer testine bakılması gerekir. Böylelikle PTE tanısını dışlayarak gereksiz testlerin uygulanması önlenmiş olur. Yüksek duyarlılıklı klasik ELISA, hızlı ELISA (VIDAS) ve turbidimetrik (örneğin; tinaquant) testlerin negatif olduğu düşük ve orta klinik olasılıklı olgularda VTE prevalansı oldukça düşük görülür ve hastalığın dışlanması için spesifik görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur²⁸. Bu dışlama stratejisi ile hastaların yaklaşık %30'unda ileri görüntüleme yöntemlerine gereksinim kalmadan PTE dışlanır⁴⁸. Bu şekilde tedavi başlanmadan izlenen hastalarda üç aylık periyotta tromboemboli gelişme riski %1'in altında bulunmuştur²⁸. Yüksek duyarlılıklı olmayan D-dimer testlerinin (simpli- RED, latex) negatifliği ise ancak düşük klinik olasılıklı hastaların dışlanmasında kullanılabilir⁴⁹. Klinik skorlama ve D-dimer düzeyinin beraber değerlendirilmesi yapılmadan, BT veya sintigrafi istenmesi halinde, %5-10 yanlış pozitif PTE tanısı konulabilmektedir. Klinik skorlamanın yüksek olasılıklı (veya PTE olası) olarak bulunduğu hastalarda, D-dimer'a bakılmadan, görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir⁵⁰. Pulmoner emboli ilk aşamada dışlanamadığında ya da hasta başlangıçta yüksek klinik olasılıklı ise, multidetektörlü bilgisayarlı tomografi anjiyografi, V/Q sintigrafisi ve alt ekstremitte kompresyon USG gibi görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmalıdır⁵¹.

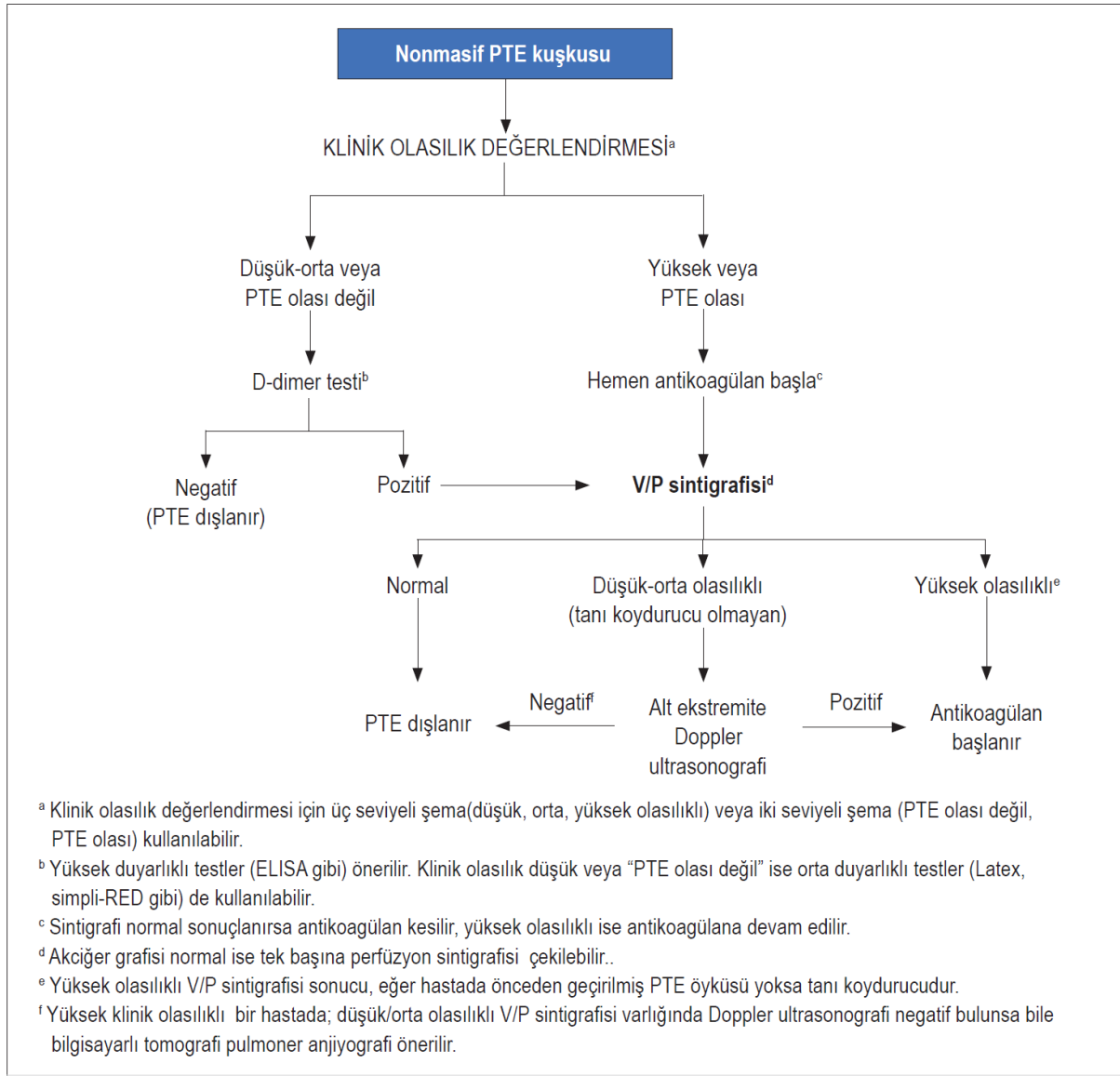
Şekil 2.1.11. 1. Hemodinamisi Stabil Pulmoner Tromboembolizm (PTE) Kuşkulu

Hastalarda Bilgisayarlı Tomografi (BT) Öncelikli Tanı ve Tedavi Yaklaşımı



Şekil 2.1.11. 2. Hemodinamisi Stabil Pulmoner Tromboembolizm (PTE) Kuşkulu

Hastalarda Ventilasyon/Perfüzyon (V/P) Öncelikli Tanı ve Tedavi Yaklaşımı



2.1.12. Hastanede Yatan Pulmoner Tromboembolizm Kuşkulu Hastalarda Tanı

Algoritması

Özellikle ileri yaşta ve ek hastalığı bulunan hastanede yatan hastalarda, D-dimer testi çoğunlukla PTE dışı nedenlerle pozitif olabilir. Bu hastalarda klinik skorlamanın prediktif değeri ve D-dimer testinin güvenilirliğini azalmaktadır ⁵².

Yatan hastalarda eğer PTE'den şüpheleniyorsak; multidedektör (≥4) spiral BT anjiyografi ilk seçenek olmalıdır. Aynı seansta BT venografi de yapılması tanı şansını artırır ancak doppler

USG'ye göre üstünlüğü yoktur ²⁷. Doppler USG'ye göre BT venografinin daha fazla kontrast madde ihtiva etmesi dezavantajıdır. İleri yaş ve kronik kardiyopulmoner hastalığı (özellikle KOAH) olan hastalarda sintigrafinin diyagnostik olma olasılığı azalır. Sintigrafinin yüksek olasılıklı olarak tanımlanmasının prediktif değeri bu hasta grubunda düşer ⁵³⁻⁵⁵.

2.1.13. Masif PTE Düşünülen Hastalarda Tanı

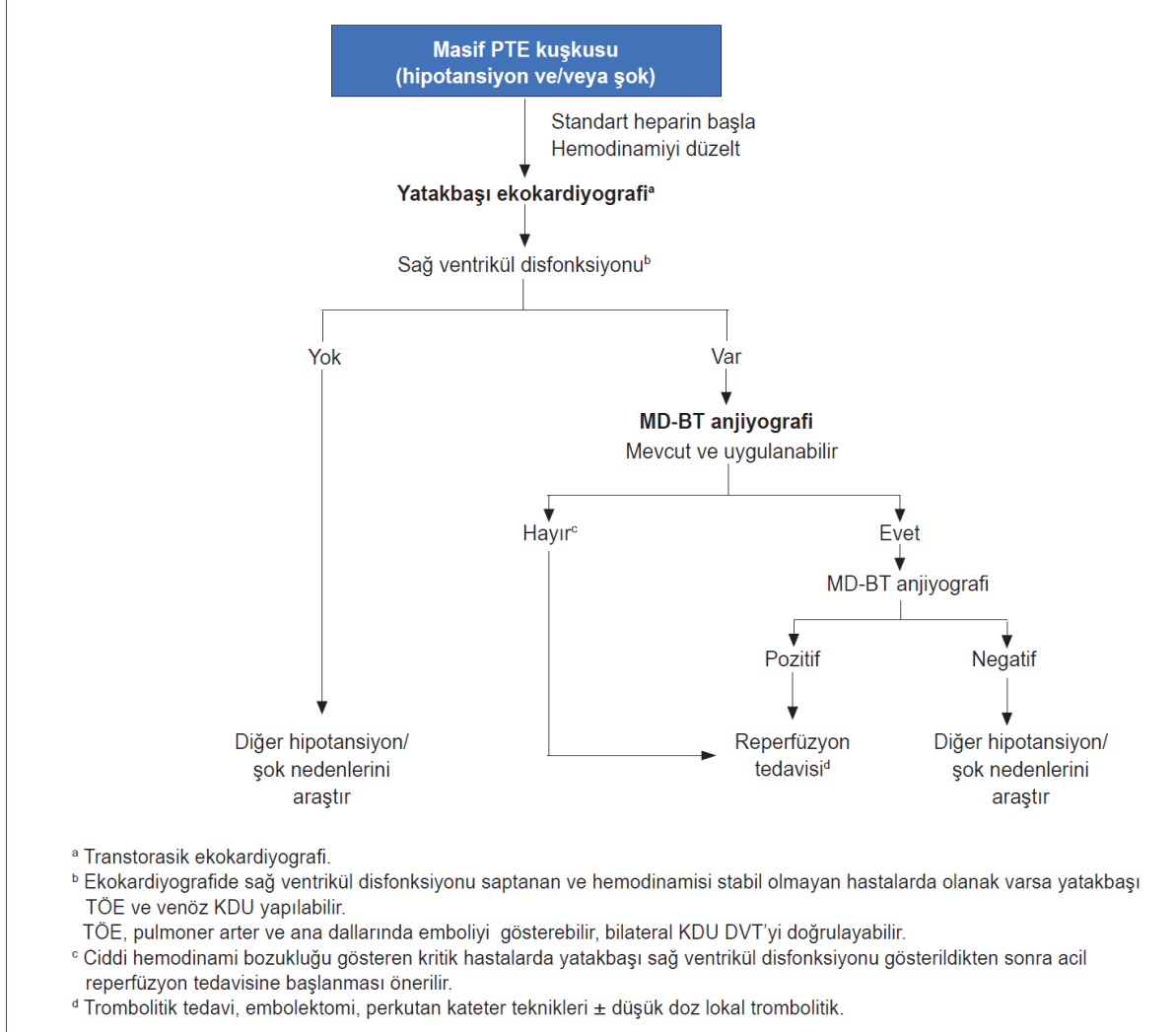
Masif PTE olgularında ölümlerin %50'den fazlası, ilk 1 saat içinde olmaktadır. Ani gelişen nefes darlığı, satürasyon düşüklüğü , akut sağ kalp yetersizliği bulguları ve hipotansiyon gibi masif PTE'den kuşkuilanılan durumlarda, derhal standart heparin ile tedaviye başlanmalıdır.

Şekil 2.3'te masif PTE kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması özetlenmiştir⁵⁶.

Eğer hastanın hemodinamik durumu uygunsa bu aşamada multidedektörlü BT anjiyografi çekilmelidir. Buna karşılık hemodinamisi ciddi bozulmuş olan hastalarda BT çekilemediğinde hem acil reperfüzyon tedavi kararı için sağ ventrikül disfonksiyonunun saptanması, hem de bu tabloya neden olabilecek diğer durumların (aort diseksiyonu, akut koroner sendrom, valvuler disfonksiyon ve perikard tamponadı gibi) ayırıcı tanısı için acilen yatak başında transtorasik ekokardiyografi yapılmalıdır. Yapılan EKO ile bazen intrakardiyak trombüs tespit edilebilir ⁵⁷.

Yatak başında uygulanabilen transözefageal ekokardiyografi sayesinde, sağ ventrikül disfonksiyonu tanısı yanında patent duktus arteriosus, intrakardiyak ve ana pulmoner arterlere ilişkin trombüsler, transtorasik ekokardiyografiden daha iyi görüntülenebilir ⁵⁸.

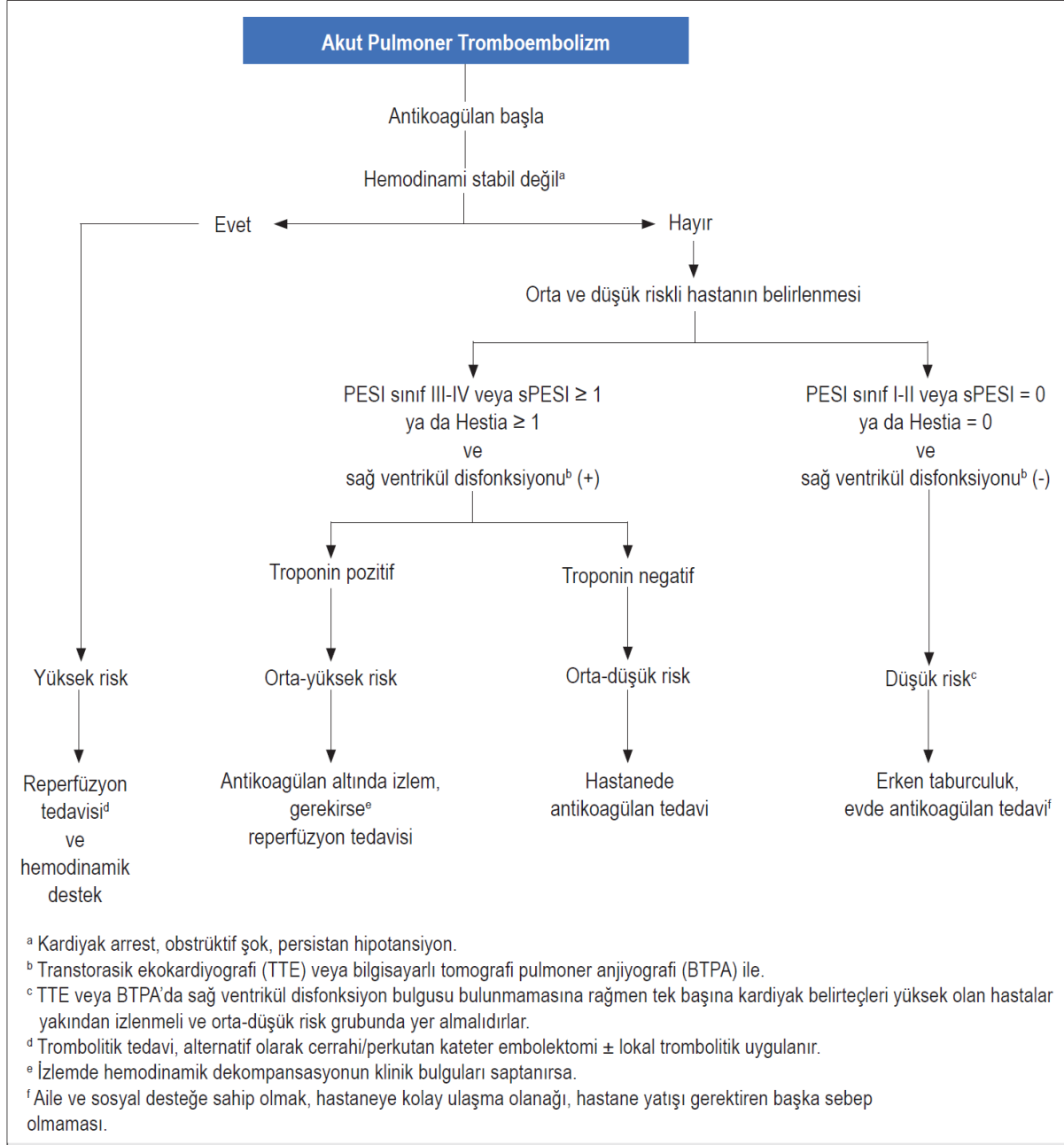
Şekil 2.1.13. 1. Hemodinamisi Bozulmuş Pulmoner Tromboembolizm (PTE) Kuşkulu Hastalarda Tanı ve Tedavi Yaklaşımı



2.1.14. Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi

PTE tanısı konulduktan sonra ilk yapılması gereken kanama komplikasyonu olup olmayacağını öngörmektir. Yaşın ileri olması, yakın dönemde geçirilmiş gastrointestinal kanama, malignite ve metastaz varlığı, aktif kanama olması, immobilizasyon ve kreatinin klirensinin 30 ml/dk'nın altında olması, kanama riskini arttırdığı göz önünde tutulan parametrelerdir ⁶⁴.

Şekil 2.1.14. 1. Risk Değerlendirmesine Göre Önerilen Tedavi Stratejisi



2.1.15. Yüksek Riskli Pulmoner Tromboembolizmde (Masif PTE) Acil Tedavi

- Elektrokardiyografi ile akut koroner sendrom dışlanır, sağ ventrikül yüklenme bulguları araştırılır.

- Kardiyak arrest, obstrüktif şok veya persistan hipotansiyon nedeniyle hemodinamisi bozulmuş, ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan yüksek riskli PTE kuşkulu hastaya SH (80 IU/kg intravenöz) ile birlikte destek tedavisi (oksijen, 200-500 mL intravenöz laktatlı ringer veya serum fizyolojik, inotropik ve/veya vazopressör ajanlar, gerekirse entübasyon/meکانik ventilasyon) başlanır.
- Destek tedavisine rağmen hemodinami stabil hale gelmezse veya planlanan trombolitik tedaviye kontrendikasyon var ise uygulanması düşünülmelidir.
- Hemodinamisi stabil hale gelmeye başladığında, çekilecek BTPA ile PTE kanıtlanan hastaya, önceden ECMO başlanmamışsa veya trombolitik tedaviye kontrendikasyon yoksa primer reperfüzyon tedavisi (trombolitik tedavi) uygulanmalıdır.
- ECMO başlanan veya trombolitik tedaviye kontrendikasyon saptanan hastalara alternatif reperfüzyon tedavileri (cerrahi veya kateter embolektomi) önerilir ^{9,10}.

2.1.16. Orta Riskli Pulmoner Tromboembolizmde (Submasif PTE) Tedavi

Hemodinamisi stabil PTE olgularında risk değerlendirmesinde; PESI Sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1 ya da Hestia dışlama kriterleri ≥ 1 bulunan ve ekokardiyografi/BTPA ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan orta riskli hastalar kardiyak enzimlere (troponin) bakılır. Troponinin pozitif veya negatif bulunuşuna göre orta-yüksek ve orta-düşük riskli olarak belirlenen hastalarda tedavi stratejisi farklıdır.

- Orta riskli (submasif PTE) hastaların büyük çoğunluğunu oluşturan orta-düşük riskli hastalarda parenteral veya oral antikoagülan tedavi yeterlidir.
- Buna karşılık, orta-yüksek riskli hastaların bir bölümünde ilk birkaç saat veya gün içinde hemodinamik dekompanseasyon ve kollaps gelişebilir ⁵⁹. Bu nedenle orta-yüksek risk grubundaki hastalar antikoagülan tedavi altında yakından takip edilir. Böyle bir durum geliştiğinde, kanama riski yüksek değilse kurtarıcı trombolitik tedavi uygulanması önerilir.

Yaşlı ve kanama riski yüksek olan hastalarda alternatif olarak peruktan kateter veya cerrahi embolektomi uygulanabilir ^{59,60}.

Prospektif, randomize, çok merkezli PEITHO çalışmasında; standart doz trombolitik uygulanan grupta, yalnızca heparin uygulanan gruba göre majör ve serebral kanama riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir ^{9,59}.

2.1.17. Düşük Riskli Pulmoner Tromboembolizmde Tedavi (Erken Taburculuk ve Evde Tedavi)

Son 10 yıl içinde; DMAH'ların yaygın kullanımı, kılavuzlarda derin ven trombozu (DVT)'nun ayakta tedavisi önerileri ve özellikle DOAK'ların başlangıç ve uzun süreli kullanımlarının sağladığı avantajlar nedeniyle, nonmasif düşük riskli PTE hastalarında erken taburculuk ve evde tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir. Randomize çalışmalar, prospektif kohort tedavi çalışmaları ve meta-analizlerde, evde (ayaktan) tedavi ile hastanede yatarak tedavi karşılaştırıldığında, komplikasyon riski düşük nonmasif PTE hastalarda tedavi etkinliği ve güvenlik (nüks, kanama ve mortalite) açısından fark olmadığı bildirilmiştir ⁶¹. Bu çalışmalarda; klinik olarak stabil, kardiyopulmoner rezervi iyi olan pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI) veya basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi (sPESI) skorları düşük olan, gerektiğinde tedavi merkezine ulaşımı kolay ve tedaviye uyumlu hastaların %13-51'i erken taburculuk ve ayakta tedavi için uygun durumda bulunmuştur ^{9,12,62}.

Güncel PTE kılavuzlarındaki değerlendirmelerde; pulmoner emboli şiddet indeksine (PESI, sPESI) ek olarak Hestia dışlama kriterlerinin kullanımı, sağ ventrikül disfonksiyonunun ekokardiyografi veya BTPA ile dışlanması ve kardiyak biyobelirteçlerin (troponin veya NT-proBNP) negatifliği gibi kriterlerin kombinasyonu ile etkin ve güvenli tedavi için uygun hasta tanımları yapılmaktadır ^{9,63}.

2.1.18. Tedavi Yaklaşımı

2.1.18.1. Medikal ve girişimsel tedavi

Antikoagülan tedavi, reperfüzyon tedavisi, vena cava inferior filtreleri gibi genel anlamda üç temel tedavi yaklaşımı vardır; ^{9,12}

- a. Antikoagülan tedavi: Yeni trombüs oluşumunu engeller ve mevcut trombüsün genişlemesini önler. [Fraksiyone olmamış heparin (unfraksiyone heparin “UFH”), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid ve K vitamini antagonistleri gibi]
- b. Reperfüzyon tedavisi: Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve perkütan katater ile girişimsel tedavi
- c. Vena kava inferior filtreleri: Antikoagülan tedavinin kontraendike olduğu durumlarda vena kava inferior filtreleri takılmalıdır. Bu yöntem trombüsün akciğere ulaşmasını mekanik olarak engellemektedir.

2.1.18.1.1 Antikoagülan Tedavi

Antikoagülan ilaçlar; standart (anfraksiyone) heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK), fondaparinux, danaparoid ve K vitamini antagonistleridir ⁹.

2.1.18.1.2 Standart Heparin

Standart heparin, antikoagülan aktivitesini antitrombine bağlanarak gösterir. Böylece antitrombin yoluyla faktör Xa’yı inaktive eder. Faktör Xa inhibisyonuna karşın, antitrombin aracılı trombin inaktivasyonu için heparin-antitrombin ve trombin kompleksine gereksinim vardır. Heparin antitrombin aracılığı ile etki yaptığından bir indirekt trombin inhibitörü olarak kabul edilmektedir. Heparin-antitrombin kompleksi trombin yanında, FXIa, FXa ve FIXa’yı da inhibe etmektedir. Antikoagülan etkisinden bağımsız bir mekanizma ile trombositleri ve endotel hücrelerini etkileyerek kanamaya neden olabilir. Heparin osteoblast oluşumunu

baskılarken, osteoklastları aktiveştirerek kemik kaybını artırır⁶⁴. Plazma yarılanma ömrü doza bağlı olarak 30 dakika ile üç saat arasında değişir. İntravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Heparinin intravenöz olarak bir defada yükleme dozu verildikten sonra sürekli intravenöz infüzyon şeklinde uygulanması tercih edilir. Heparin, yarı ömrünün kısa olması, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda DMAH'lara göre daha avantajlıdır. Akut masif emboli olgularında trombolitik tedavi sonrasında veya embolektomi uygulanacak hastalarda SH ile intravenöz infüzyon tedavisi tercih edilmelidir. Sürekli intravenöz infüzyonun etkinliği başlangıç dozuna bağlıdır. Başlangıçta yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin intravenöz bolus uygulanır. Ardından, 18 IU/kg/saat veya 1300 IU/saat hızda, %5'lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyona geçilir. İnfüzyon pompası veya doz ayarlayıcı set en uygun kullanım yöntemidir. Heparinin terapötik indeksi çok dar olduğundan antikoagülan etkisi ve kanama riski, aPTZ ile yakından izlenmelidir^{3,9,65}. Toplam günlük doz 35000 uluslararası ünite (IU)'yi aştığında kanama riski belirgin olarak artmaktadır. Günlük heparin dozu bu düzeyin üzerine çıkılmasına rağmen, aPTZ hedef aralığa ulaşmıyorsa "heparin direnci" düşünülmelidir. aPTZ'nin normal değeri 25-35 saniyedir. Heparin için önerilen "hedef aPTZ değeri", hastanın bazal kontrol değerinin ya da normal aPTZ'nin üst değerinin 1.5 katı olmalıdır. aPTZ değerleri ilk 24 saat içinde hedef düzeye ulaşmaz ise nüks riski 15 katına kadar artabilir⁶⁶. İdame aPTZ değeri, kontrol değerinin veya normal aPTZ üst değerinin 1.5-2.5 katı arasında olmalıdır. Varfarin tedavisi genellikle heparin tedavisi ile eş zamanlı başladığından, birlikte kullanımda varfarin etkisi ile aPTZ'de beklenenden daha fazla uzama görülebileceği unutulmamalıdır (INR'de her 1 artış, aPTZ'yi yaklaşık 16 saniye uzatır). Aktive parsiyel tromboplastin zamanı istenen düzeye çıkana kadar ilk 24 saat boyunca "her altı saatte bir" aPTZ değeri ölçülür. aPTZ istenen düzeye ulaşıldıktan sonra günlük ölçümlere geçilir. Aksi takdirde aPTZ uygun düzeye

gelineye kadar “altı saatte bir” bakılmaya devam edilir. Subkutan SH uygulamasında monitörizasyona gerek yoktur. Bu uygulamada subkutan 333 IU/kg yükleme dozunu takiben günde iki defa subkutan 250 IU/kg dozda devam edilir. İlk 24 saat içinde tedaviye varfarin eklenir. Ardışık iki gün INR değeri 2.0-3.0 arasında bulunduğunda SH kesilir ⁶⁷. Heparinin en sık görülen yan etkisi kanamadır. Majör kanama komplikasyonu %0-2 arasındadır. aPTZ’nin aşırı uzaması, son bir ay içinde ameliyat öyküsü, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, ciddi trombositopeni ile birlikte antiagregan tedavisi (aspirin, klopidoğrel vb.) gibi durumlarda kanama riski yüksektir. Heparin sodyuma aşırı duyarlılığı olan hastalarda, ağır trombositopeni varlığında, dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalarda ve intrakraniyal kanama kuşkusunda heparin mutlak olarak kontrendikedir. Heparin plazma proteinlerine, trombositlerden salınan proteinlere (Platelet Faktör 4: PF4) ve endotel hücrelerine bağlanır. Böylece hem tedavi sırasında etkin dozda farklılıklara hem de tromboz ile giden (HİT) oluşmasına yol açabilir. Heparin tedavisinin ilk 2-5 gününde asemptomatik, kısa süreli, hafif ve geçici bir trombositopeni oluşabilir. Benign trombositopeni olarak tanımlanan bu durumda heparinin kesilmesi gerekmez. Hastaların %1-5’inde ise uygulamaya başladıktan sonraki 5-15 gün içinde geç trombositopeni oluşabilir ve bu durum “heparine bağlı immün trombositopeni” olarak bilinir. Heparin gebelik ve laktasyon döneminde güvenle kullanılır. Heparin, aldosteron salgısını azaltarak hiperkalemi riski yaratabilir. Tedavi uzadıkça bu risk artar; bu nedenle tedavi bir haftadan uzun sürerse potasyum düzeyleri ölçülmelidir. Bir ay veya daha uzun süre heparin kullanımı osteoporoza neden olabilir ⁶⁸.

2.1.18.1.3 Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin ortalama molekül ağırlıkları 5000 Da olup, SH’nin depolimerizasyonu ile elde edilirler. Her bir DMAH farklı depolimerizasyon yöntemi ile hazırlandığından farmakokinetik özellikleri ve antikoagülan aktiviteleri de değişkenlik

gösterir. DMAH'ların SH'den farkı, faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilmeleridir. Standart heparin ile karşılaştırıldığında DMAH'ların biyoyararlanımları daha iyi, yarılanma süreleri ise daha uzundur (2-4 kat). Plazma proteinleri ve endotel hücrelerine, makrofajlara daha az bağlanırlar. Trombini Faktör Xa'ya göre daha az inhibe ederler. Eliminasyon yarı ömrü subkutan uygulama sonrası 3-6 saat arasında olup, standart heparinin aksine dozdan bağımsızdır. Bu yüzden DMAH'lar kiloya uygun dozda laboratuvar izlem gerektirmeden uygulanabilir. Özel koşullar dışında protrombin zamanı ve aPTZ'de herhangi bir uzamaya yol açmamaları nedeniyle, kullanımları sırasında monitörizasyona gerek yoktur. PF4'e daha az bağlandıkları için HIT daha seyrek görülür. Uzun süreli kullanımlarda SH'ye göre osteoporoz riski daha düşüktür⁶⁹. Karşılaştırmalı çok sayıdaki çalışmada nüks yönünden DMAH'ların en az SH kadar etkili oldukları bildirilmiştir⁷⁰. DMAH'lar subkutan yolla, vücut ağırlığına göre uygulanır. Profilaksi amacıyla kullanılan dozları sabittir. Genellikle günde iki kez verilmekle birlikte günde tek doz uygulanan preparatları da mevcuttur.

- Böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi < 30 mL/dakika olanlarda) SH tercih edilmelidir. DMAH kullanma zorunluluğu varsa günlük doz %50 azaltılmalıdır ve zirve anti-Xa aktivitesi monitörize edilerek doz ayarlanmalıdır.

- Vücut ağırlığı 50 kg'ın altı veya 100 kg'ın üstündeki hastalarda DMAH dozu, plazma anti-faktör Xa düzeyi ile kontrol edilmelidir^{9,70}. Tedavinin kiloya göre ayarlanarak subkutan uygulanması ile anti-faktör-Xa aktivitesi ortalama dört saatte zirve yapar. Bu nedenle kullanımdan sonraki dördüncü saatte anti-Xa düzeyine bakılmalıdır.

2.1.18.1.4 Fondaparinuxs

Pentasakkarit (fondaparinuxs), aktif faktör X'un (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz subkutan uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez. VTE'nin hem profilaksi hem de tedavisinde kullanılabilir. Fondaparinuxs hemodinamik olarak stabil olan akut PTE'li hastalarda intravenöz heparin

kadar güvenilir ve etkili bulunmuştur. PF4 ile etkileşimi bulunmadığı için trombositopeniye neden olmaz. Bu nedenle HİT’de antikoagülan olarak heparin yerine kullanılabilir. Kanama riski DMAH’lardan daha fazladır ve antidotu yoktur. Ancak ülkemizde şu anda sadece ortopedik kalça operasyonları sonrası profilaksi için onayı bulunmaktadır. HİT’de yatan hastalarda sağlık raporu ile kullanılabilir. Ayaktan hastalarda yalnızca Sağlık Bakanlığına endikasyon dışı başvuru ile geri ödemesi bulunmaktadır. Tedavi dozu vücut ağırlığına göre değişmektedir. Tedavi dozu 50 kg’ın altında olan hastalarda 5 mg/gün, 50-100 kg arası olan hastalarda 7.5 mg/gün, 100 kg’ın üstünde olan hastalarda 10 mg/gün’dür. Tıpkı diğer parenteral antikoagülanlar gibi fondaparinuxs tedavisi de en az beş gün sürdürülmelidir 9,71,72.

2.1.18.1.5 K Vitamini Antagonistleri

K vitamini antagonistleri (KVA) arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç “varfarin sodyum”dur. K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin [protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X] sentezlerini inhibe ederek etki gösterir. Standart heparin veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye KVA’ların eklenmesi uygun olur. Trombüs yükü fazla ve/veya kanama riski yüksek olgularda KVA’lar daha geç dönemde tedaviye eklenebilir. Kanama riski düşük olanlarda ilk iki gün 10 mg verilmesi INR değerinin daha çabuk ≥ 2 değerine ulaşmasını, dolayısıyla hastane yatış süresinin kısalmasını sağlar. Kanama riski olanlar ve yaşlı hastalarda (> 75 yaş) varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması önerilir ⁷³. Antikoagülan tedaviye tek başına, doğrudan KVA’lar ile başlanmamalıdır. Bunun nedeni KVA’ların sadece pıhtılaşma faktörlerini değil aynı zamanda antikoagülan etkisi olan “protein C” ve “protein S”yi de inhibe etmeleridir. Varfarin etksinin ortaya çıkması için ortalama 36 saatlik süreye gereksinim vardır. Bu süre içinde hastada mevcut hiperkoagülabilitate önlenemeyecektir. Yarılanma

ömürleri yaklaşık yedi saat gibi az olan doğal antikoagülanların plazma düzeyleri daha da azalacağından özellikle deride görülen trombotik olaylar (varfarine bağlı deri nekrozu) gelişebilir. Bazal INR ölçümünden sonra ilk 2-3 gün takip gerekmez. Ardından günlük takiplere başlanır. INR değeri istenen aralığa ulaştığında; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, konjestif kalp yetmezliği olanlarda, sık diyare oluştuğunda, diyetle K vitamini alımı arttığında (yeşil yapraklı sebze ağırlıklı diyet) veya azaldığında bu değerlendirmeler daha kısa aralıklarla yapılmalıdır ^{9,56,74}. Varfarin kanama dışında, daha nadir olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, alopesi, dermatit ve ürtiker yapabilir. KVA'lar plasentadan kolayca geçtikleri ve teratojenik etkiye sahip oldukları için özellikle ilk trimesterde olmak üzere gebelikte kullanılmaları mutlak kontrendikedir. Emziren annelerde oral antikoagülanlar süte geçer fakat bebekte kanama riski oluşturmaz. Protein C eksikliği olan olgularda, 10 mg/gün ve üzeri dozda verildiğinde ciltte nekroz oluşturabilir. Varfarin kullanan hastalarda özellikle siklooksijenaz selektif COX-2 inhibitörü nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve bazı antibiyotikler birlikte kullanılmamalıdır. Mekanik kalp kapağı, akut koroner sendrom, geçirilmiş koroner bypass veya koroner stenti olanlar hariç antitrombosit ajanlarla birlikte verilmemelidir. Varfarin grubu oral antikoagülanlar pek çok ilaç ve besinle etkileşimde bulunur. Bu nedenle klinisyenin tedavi sırasında diğer ilaçların kullanımı konusunda dikkatli olması ve ayrıntılı öykü alması önemlidir ^{9,10,73}.

Standart heparin ve DMAH'lar, faktör Xa ve trombin dolaylı olarak antitrombin üzerinden etki gösterirler. Bu nedenle tedavi sırasında trombüsün büyümesi ve tedavi kesildikten sonra pıhtı oluşumunun aktive olması gibi sorunlara neden olabilirler. Ayrıca plazma proteinlerine bağlanmaları nedeniyle HIT komplikasyonu gelişebilir. DOAK'lardan rivaroksaban,

apiksaban ve edoksaban direkt faktör Xa üzerine, dabigatran ise trombin üzerine direkt/selektif olarak inhibitör etki gösterirler ⁷⁵.

Derin ven trombozu ve stabil PTE’li hastalarda yapılan prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda; oral rivaroksaban ve apiksabanın VTE’nin akut döneminde nüks ve erken mortalite açısından standart tedavi kadar etkili oldukları, uzun süreli idame tedavisinde varfarine göre daha az majör kanamaya neden oldukları gösterilmiştir ⁷⁶. Dabigatran ve varfarinin karşılaştırıldığı plasebo kontrollü çalışmalarda, dabigatranın uzatılmış tedavide varfarin kadar etkili olduğu bildirilmiştir.

Doğrudan etkili oral antikoagülanlar; oral kullanılmaları, hızlı etki göstermeleri, yarı ömürlerinin kısa olması, sabit dozda kullanılmaları, laboratuvar takibi gerektirmemeleri, hasta uyumunun iyi olması, seyrek intrakraniyal kanama yapmaları, yiyecek ve ilaçlarla etkileşimlerinin az olması gibi avantajlara sahiptirler. Ayrıca yüksek kanama riski olmayan, tedavi takibi açısından uyumlu olan düşük riskli PTE veya izole DVT’si olan olgularda hastaneye yatmadan ayaktan tedavi için kullanılabilirler. Diğer yandan bu ilaçların antidotlarının henüz rutin kullanıma geçmemiş olması, kısa yarı ömürleri nedeniyle bir-iki doz atlandığında etkilerinin kaybolması, geçerliliği ispatlanmış izlem yöntemlerinin bulunmaması; dozlara sıkı uyum gerekmesi, ciddi karaciğer ve renal yetersizlik gibi özel durumlarda net doz ayarlaması ve yönetim algoritmalarına sahip olmamaları en önemli dezavantajlarıdır ^{9,77}. Gebelerde ve masif emboli olgularında, yeterli kanıt olmadığından, kullanılmaları henüz önerilmemektedir. DOAK’lar, ileri yaş ve birden fazla komorbiditesi bulunan hastalarda yüksek kanama riski nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır .

2.1.18.1.6 Rivaroksaban

Direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, oral yolla alındıktan 2-4 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşır. Hem hepatik hem de böbrek yoluyla atılır. DVT ve nonmasif PTE için akut dönemde üç hafta süre ile 2 x 15 mg/gün dozunda kullanılır. Ardından 20 mg/gün tek

doz olarak uzun süreli idame tedavisine geçilir. Ülkemizde de bu şekilde ruhsatludur. Etkinliği açısından yemeklerle birlikte alınmalıdır. Terapötik doz aralığı kreatinin klirensine göre ayarlanır. Kreatinin klirensi > 50 mL/dakika olan hastalarda 20 mg/gün, kreatinin klirensi < 50 mL/dakika olan hastalarda 15 mg/gün dozu uygulanır. Kreatinin klirensi < 15 mL/dakika olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. Rivaroksaban kullanımı sırasında monitörizasyona gerek yoktur. Kanama ve nöks açısından enoksaparin ile benzer özellikler taşımaktadır. Kanama anında etkisini nötralize edecek spesifik bir antidot andeksanet alfa onay almasına rağmen henüz rutin kullanıma geçmemiştir. Gebelikte kullanımı ile ilgili olarak yeterli çalışma olmadığından bu olgularda kullanılmamalıdır ⁷⁶. Ancak aktif kanserli hastaların dahil edildiği dalteparin ile rivaroksabanın karşılaştırıldığı SELECT-D çalışmasında nöksün daha az, kanamanın ise dalteparin ile benzer olduğu gösterilmiştir. Gastrointestinal ve ürogenital kanserler dışında kullanılabileceği gösterilmiş ve rehberlere girmiştir ⁷³. Ketokonazol, ritonavir, klaritromisin, flukonazol ve eritromisin gibi ilaçlar rivaroksabanın metabolize olduğu CYP3A4 enzim sistemi ve P-glikoproteini inhibe eder. Birlikte kullanıldıklarında rivaroksabanın kan düzeyini yükselttiklerinden kanama riski artar. Diğer yandan rifampisin, karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital rivaroksabanın etkisini azaltır. K vitamini antagonisti kullanan hastalarda rivaroksabana geçişlerde INR değeri önemlidir. INR değeri 2.5 ve altında ise KVA hemen kesilerek doğrudan 20 mg rivaroksaban başlanabilir. Akut dönem tedavisi tamamlandıktan sonra rivaroksabandan KVA'ya geçiş gerektiğinde, rivaroksaban kesilmeden KVA başlanır. INR değeri 2'nin üzerine çıktığında rivaroksaban kesilir. DMAH kullanan hastalarda ilacın son dozundan 12 saat sonra rivaroksaban başlanabilirken; rivaroksaban kullanan olgularda ise ilacın verildiği son dozdan 24 saat sonra DMAH başlanabilir. Rivaroksaban kullanan olgularda düşük kanama riskli işlem yapılmasından 24 saat önce ilacın kesilmesi yeterliyken, kanama riski yüksek işlem yapılacaksa, ilaç 48 saat önce kesilmelidir

2.1.18.1.7 Dabigatran Eteksilat

Oral, direkt trombin inhibitörüdür. Alındıktan 1-2 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşır. Yarılanma ömrü 12-17 saattir. Renal yolla atılır. Akut VTE tedavisinde etkinliği ve güvenliliği konusunda yeterli veri yoktur. Uzun süreli tedavide varfarin kadar etkili ve benzer kanama yan etkisine sahip bulunmuştur ⁷⁷. Nonmasif PTE'nin uzun süreli idame tedavisinde 2 x 150 mg/ gün olarak endikasyon almıştır. Seksen yaşın üzerinde, gastrit, özofajit ve gastroözofageal reflü varlığında 2 x 110 mg/gün önerilmektedir. Rifampisin, fenitoin ve karbamazepin etkinliğini azaltırken, etkinliğini arttıran sistemik ketokonazol, siklosporin ve itrakonazol ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Kullanımı sırasında monitörizasyona gerek yoktur. Etkisini tam olarak nötralize edecek spesifik antidot olan idarucizumab sadece bazı acil birimlerde bulunmakta olup ilaca rutin ulaşım henüz sağlanmamıştır. Kreatinin klirensi < 30 mL/dakika olanlarda kullanımı önerilmez. Dabigatran kullanan hastalarda KVA'ya geçiş zamanı kreatinin klirensine göre şu şekilde ayarlanmalıdır; kreatinin klirensi ≥ 50 mL/dakika ise, dabigatran eteksilatın kesilmesinden üç gün önce; kreatinin klirensi ≥ 30 -< 50 mL/dakika ise, dabigatran eteksilatın kesilmesinden iki gün önce KVA başlanır. K vitamini antagonisti kullanan hastalarda dabigatrana geçişlerde INR değeri önemlidir. KVA kesilir. INR değeri 2'nin altında ise dabigatran başlanabilir. DMAH kullanan hastalarda ilacın son dozundan 12 saat sonra dabigatran başlanabilirken; dabigatran kullanan olgularda ise ilacın verildiği son dozdan 12 saat sonra DMAH başlanabilir ^{9,10}.

2.1.18.1.8 Apiksaban

Oral, direkt faktör Xa inhibitörüdür. Nonmasif VTE tedavisinde akut dönemde yedi gün 2 x 10 mg, uzun süreli idame tedavisinde 2 x 5 mg/gün olarak önerilmektedir. Akut dönemde standart tedavi kadar etkin olduğu ve uzun süreli idame tedavisinde varfarine göre daha az majör kanama yaptığı bildirilmiştir ⁶¹. Geniş çaplı bir retrospektif çalışma sonuçlarına göre; VTE tedavisinde apiksaban kullanıldığında tekrarlayan VTE ve majör kanama rivaroksabana

kıyasla daha az görülmüştür. Güncel bir makalede kanser ilişkili VTE tedavisinde apiksabanın, dalteparin ile benzer etkinlikte olduğu ve majör kanama riskinde artışa neden olmadığı gösterilmiştir ⁷⁸. Apiksaban kullanımı sırasında monitörizasyona gerek yoktur. Kanama ve nüks açısından enoksaparin ile benzer özellikler taşımaktadır. Kanama anında etkisini nötralize edecek spesifik bir antidot andeksanet alfa onay almasına rağmen henüz rutin kullanıma geçmemiştir. Gebelikte kullanımı ile ilgili olarak yeterli çalışma olmadığından bu olgularda kullanılmamalıdır ^{61,77}. K vitamini antagonisti kullanan hastalarda apiksabana geçişlerde INR değeri önemlidir. INR değeri 2.5 ve altında ise KVA hemen kesilerek doğrudan 2 x 5 mg apiksaban başlanabilir. Akut dönem tedavisi tamamlandıktan sonra apiksabandan KVA'ya geçiş gerektiğinde, apiksaban kesilmeden KVA başlanır. INR değeri 2'nin üzerine çıktığında apiksaban kesilir. DMAH kullanan hastalarda ilacın son dozundan 12 saat sonra apiksaban başlanabilirken; apiksaban kullanan olgularda ilacın verildiği son dozdan 12 saat sonra DMAH başlanabilir ^{9,10}.

2.1.18.1.9 Edoksaban

Oral, direkt faktör Xa inhibitörüdür. Eliminasyon yarı ömrü 8-10 saattir. Yapılan faz III çalışmada akut VTE'li hastalarda en az beş günlük heparin tedavisini takiben 60 mg/gün tek doz verilen edoksaban varfarin kadar etkin bulunmuştur. Yine aynı çalışmada edoksaban grubunda daha az sıklıkta kanama meydana geldiği bildirilmiştir. Yani edoksabanın akut PTE tedavisinde yeri yoktur. Akut PTE'de önce 5-7 günlük parenteral tedaviyi takiben günlük tek doz edoksaban ile devam edilebilir. Edoksaban kullanımı sırasında monitörizasyona gerek yoktur. Kanama ve nüks açısından enoksaparin ile benzer özellikler taşımaktadır. Kanama anında etkisini nötralize edecek spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Gebelikte ve HİT'de kullanımı ile ilgili olarak yeterli çalışma olmadığından bu olgularda kullanılmamalıdır ⁷⁹. Ancak aktif kanserli hastaların dahil edildiği dalteparin ile edoksabanın karşılaştırıldığı “Hokusai-VTE Cancer” çalışmasında dalteparin ile benzer etkili olduğu bildirilmiştir.

Gastrointestinal ve ürogenital kanserler dışında kullanılabileceği gösterilmiş ve rehberlere girmiştir ^{10,73}.

2.1.18.1.10 Reperfüzyon Tedavisi

Sistemik trombolitik tedavi reperfüzyon amaçlı tedavilerin en sık kullanılanıdır. Son yıllarda perkütan kateter ile girişimsel tedaviler giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Her ikisinin kullanılamadığı veya kullanılıp etkili olmadığı olgularda ise tek seçenek cerrahi embolektomidir ⁹.

1-Sistemik Trombolitik Tedavi

Pulmoner tromboembolizm olgularında trombüsü aktif olarak eriten trombolitik ilaçlar, pulmoner perfüzyonda, hemodinamide, gaz değişiminde ve sağ ventrikül fonksiyonlarında hızla düzelme sağlar ⁸⁰. Bu düzelme semptomların başlamasından itibaren ilk 48 saatte verildiğinde çok daha belirgindir, ancak 14 gün içinde verildiğinde de faydalı olduğu gösterilmiştir. Yüksek mortalite riski olan hastalarda trombolitik tedavi ile klinik düzelme ve transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile 36 saat sonra gösterilen sağ ventrikül düzelmesi trombolitik verilen hastaların %98'inde gösterilmiştir ^{10,22}. Trombolitik tedavi ile erken dönemde sağ ventrikül disfonksiyonu hızla düzelerek erken mortalite azalır. Ancak uzun dönemde PTE nüksü azalmaz. Bu nedenle trombolitik ilaçların uzun dönemde prognoz ve mortalite üzerine etkileri tartışma – lıdır ^{67,81}. Kardiyojenik şoktaki yüksek riskli PTE'li hastalarda trombolitik tedavinin kullanıldığı çalışmaları derleyen bir meta-analizde, mortalite ve PTE nüksünün belirgin azaldığı gösterilmiştir. Bu meta-analizde ciddi kanama oranı %9.9, intrakraniyal kanama oranı ise %1.7 bulunmuştur. Trombolitik tedavi ile kanama riski antikoagülan tedaviye göre daha yüksektir, bu nedenle gerçek endikasyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır ^{10,81}.

Endikasyonlar: Trombolitik tedavi için ana endikasyon; kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan

hipotansiyonun geliştiği (sistolik kan basıncı < 90 mmHg veya gözlem altında 15 dakika içinde arteriyel kan basıncının bazal değere göre ≥ 40 mmHg düşmesi) masif yani yüksek riskli PTE'dir ^{73,82}. Geçmiş yıllarda hipotansiyon olmaksızın; seçilmiş orta riskli hastalarda (ağır hipoksemi, geniş perfüzyon defektleri saptandığında, sağ ventrikül disfonksiyonu, troponin yüksekliği, sağ ventrikülde serbest trombüs ve foramen ovale açıklığı varlığı) eğer kanama riski düşükse trombolitik tedavi önerilmiştir ^{73,81}. Ancak PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis Study) çalışması sonrası bu konuda değişiklikler olmuştur ⁵⁹. Bu çalışmada kardiyak troponin testi pozitif, sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan 1006 orta riskli (submasif) PTE olgusunda trombolitik ve antikoagülan tedavi alan hastalar randomize edilerek tedavi sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışmada, trombolitik tedavinin hemodinamik dekompanseasyon veya kollaps riskini engellediği ancak ciddi ekstrakraniyal ve intrakraniyal kanamalara neden olduğu gösterilmiştir. Yine de 30 günlük mortalitede %50-60 azalmaya neden olurken uzun dönem takipte (iki yıl) mortaliteye etkisi olmadığı gibi, rezidüel dispne ve sağ ventrikül disfonksiyonunda değişikliğe de neden olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlardan sonra günümüzde orta riskli hastalarda trombolitik tedaviye; sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan ve kardiyak troponin değerleri artmış orta-yüksek risk grubunda, antikoagülan tedavi altındaki takipte hemodinamik bozukluk gelişmesi halinde başlanması önerilmektedir ^{10,59,82}.

2-Trombolitik ilaçlar: Masif PTE'nin tedavisinde kullanılan ve en iyi bilinen trombolitik ilaçlar; streptokinaz, ürokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA)'dır.

Streptokinaz, beta- hemolitik streptokok kültüründen elde edilen bir polipeptiddir. Diğerlerine göre daha ucuz olmasına karşın allerjik reaksiyonlar ve hipotansiyon gibi yan etkileri daha fazladır. Streptokinaz antijenik yapıda olduğu için bir defa uygulandıktan sonra altı ay süreyle yeniden kullanılamaz, rt-PA'nın infüzyon zamanı kısa (iki saat) ve etkisi hızlıdır.

Hipotansiyon/şok tablosu varsa hemodinaminin hızla düzeltilmesi için rt-PA tercih edilmelidir. İki saatlik rt-PA infüzyonu sonrası pulmoner arter basıncında ortalama %30

düşme, kardiyak indekste %15 artma sağlanır^{73,83}. İlk 24 saat sonundaki pulmoner perfüzyondaki düzelme açısından birinci nesil trombolitik ilaçlar (streptokinaz, ürokinaz) ile rt-PA arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. İnfüzyon süresinin kısalığı oranında trombolitik etkinliğin artmasına karşılık, kanama komplikasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle günümüzde rt-PA tercih edilmektedir. Akut koroner sendrom tedavisinde kullanılan fibrin spesifik iki trombolitik ilaç olan tenekteplaz ve reteplaz ve desmoteplaz PTE olgularında da kullanılmaya başlanmıştır. Tenekteplaz 5-10 saniyede tek bolus, reteplaz 30 dakika ara ile iki bolus halinde uygulanmakta olup, oldukça hızlı etki göstermektedir^{59,84}. Bu ilaçların ülkemizde PTE tedavisinde henüz ruhsatları yoktur. Trombolitik tedavi yapılmadan önce gereksiz invaziv girişimlerden (özellikle arteriyel) kaçınılmalıdır. Trombolitik tedavi kararı verildiğinde özellikle streptokinaz ve ürokinaz kullanılacaksa, antikoagülan tedavi kesilmelidir. rt-PA için mutlak bir zorunluluk yoktur¹⁰. Önceden heparin başlanan ve trombolitik tedavi sırasında heparine ara verilen hastalarda trombolitik ilaç infüzyonu tamamlanıp, aPTZ kontrolü yapıldıktan sonra tekrar heparin başlanmalıdır (daha önceden heparin başlanmamış olan hastalarda bu kontrole gerek yoktur). aPTZ normalin üst sınırının iki katından az ise (< 80 sn); yükleme dozu yapılmaksızın SH, 18 IU/kg/ saat dozunda tekrar başlanır. aPTZ ölçümü her dört saatte bir tekrarlanmalı ve 80 sn'nin altına indiğinde SH tekrar başlanmalıdır. Trombolitik tedavi öncesinde DMAH kullanmış olan hastalarda, DMAH 12 saatte bir yapılmakta ise SH infüzyonu son DMAH uygulamasından 12 saat sonra, DMAH 24 saatte bir yapılmakta ise son uygulamadan 24 saat sonra başlanmalıdır. Trombolitik tedavinin yetersiz kaldığı olgularda trombolitik ilacın ikinci kez kullanılması uygun değildir. Trombolitik tedavinin ikinci kez uygulandığı hastalarda mortalite %38, ciddi kanama ise %15 oranında görülmektedir⁸⁵.

3-Perkütan Kateter ile Girişimsel Tedavi

Kanama riski nedeniyle trombolitik tedavi alamayan, trombolitik tedaviye yanıt alınamayan veya kritik durumu sistemik trombolitik tedavinin etkili olma süresini beklemeye izin vermeyen, seçilmiş masif (yüksek riskli) veya hemodinamisi bozulma eğilimine giren orta-yüksek riskli PTE'li hastalarda eğer yeterli deneyim mevcutsa, perkütan kateterle girişimsel tedavi yapılarak reperfüzyon tedavisi denenebilir. Mekanik reperfüzyon, femoral yolla girilerek pulmoner artere bir kateter konması tekniğine dayanır. Farklı tip kateterlerle pulmoner arterdeki trombüse mekanik fragmantasyon ve trombüs aspirasyonu yapılır.

Genellikle farmakomekanik tedavi beraber uygulanır yani eş zamanlı kateterden doğrudan trombüsün olduğu yere düşük doz trombolitik ilaçlar da verilmektedir. Perkütan kateterlerle yapılan girişimler beraberinde trombolizis de yapılanlar veya sadece mekanik yöntemler olarak iki grupta incelenebilir. Her iki yöntem için de farklı kateterler geliştirilmiştir.

Kateterle birlikte trombolizisin yapıldığı teknikler arasında; kateterle yönetilen trombolizis, ultrason destekli kateterle yönetilen trombolizis (EKOS = ekosonik endovasküler sistem), kateterle yönetilen trombolizise eşlik eden reolitik trombektomi ve kombine teknikler sayılabilir ¹⁰. Bu yöntemleri birbiriyle karşılaştıran randomize kontrollü çalışma yoktur. Bir çalışmada 101 olguda ultrason destekli yöntem ile sadece farmakomekanik fragmantasyonun başarısının sağ ventrikül parametrelerindeki düzelme açısından benzer olduğu gösterilmiştir ⁸⁶. Kateterle uygulanan düşük doz (0.5-1 mg/saat) lokal trombolitik tedavi ile sağ ventrikül disfonksiyonunun 24-48 saat içinde düzeldiği gösterilmiştir. Trombolizis olmaksızın sadece kateterle yönetilen teknikler ise, aspirasyon trombektomi, mekanik trombektomi, reolitik trombektomi, trombüs fragmantasyonu ve kombine tekniklerdir ^{10,87}. Perkütan girişimler deneyimli kişilerce yapılmalıdır. Pulmoner hemoraji, pulmoner arter perforasyonu ve hemoraji, pulmoner arter diseksiyonu, perikard tamponadı, sağ ventrikül yetersizliğinde artma, aritmi, hemoliz, kontrast madde ile ilişkili böbrek yetmezliği, kateter giriş yerinde

kanama, hipotansiyon ve ölüm gibi majör komplikasyonları vardır ve %2 civarında görülür.

Bu nedenle girişimsel işlemler, hemodinamik düzelme sağlanır sağlanmaz, radyolojik düzelme beklenmeden, sonlandırılmalıdır ⁸⁸.

2.1.18.1.11 Cerrahi Embolektomi

Masif (yüksek riskli) hemodinamik bozukluğu ileri düzeyde olan olgularda kontrendikasyon nedeniyle trombolitik tedavi yapılamıyorsa veya trombolitik tedaviye yanıt alınamamışsa ya da hastanın kritik durumu nedeniyle trombolitik tedaviye alınacak yanıt süresinin dahi beklenmesi mümkün değilse, bu olgulara perkütan kateter ile girişimsel tedavi de uygulanamıyorsa cerrahi embolektomi endikasyonu vardır. Bu endikasyonlar dışında, sağ kalp boşluklarında trombüs saptandığında ve patent foramen ovale içinde görülen paradoksal emboli olgularında cerrahi embolektomi ilk tedavi seçeneğidir ^{73,81}. Masif PTE olgularında özellikle sağ kalpteki serbest trombüs, yüksek oranda morbidite ve mortalite nedenidir. Trombolitik tedaviye yanıt alınamayan hastalarda tekrar edilen trombolitiklere bağlı mortalite %38, ciddi kanama %15 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle ilk uygulamaya yanıt alınamayan olgularda trombolitik tedavi tekrarlanmamalıdır. Ciddi hemodinamik bozukluk nedeniyle hayatı tehdit altında bulunan ağır hastalara, cerrahi embolektomi için uygun bir merkeze ulaşana kadar, cerrahi embolektomi öncesi ekstrakorporeal membran oksijenasyonu tekniklerinin uygulanması, hemodinami ve oksijenasyonu düzelterek hayat kurtarıcı olmaktadır ⁸⁵. Cerrahi embolektomi için ameliyathaneye alınan hastaya transözofageal ekokardiyografi uygulanması, cerrahi endikasyon için gereklidir. Ameliyat, anesteziyi takiben median sternotomi, çıkan aorta ve sağ atriyumun hızlı kanülasyonu ve normotermik kardiyopulmoner bypass ile uygulanır. Bilateral pulmoner arter insizyonu ile doğrudan gözlenerak, segment düzeyine kadar pıhtı temizliği yapılır. Perioperatif mortalite hızları 1990'lı yıllarda %26 gibi yüksek oranlardan son yıllarda %6'ya kadar düşmüştür ⁸⁹. Cerrahi embolektomi yapılan 214 hastanın veri tabanı incelendiğinde hastane mortalite hızı %12

bulunmuştur ve preoperatif dönemde kardiyak arrest gelişen ve resüsitasyon uygulanan hastalarda bu oranın %32'ye çıktığı görülmüştür. Preoperatif trombolitik tedavi uygulanması kanama riskini arttırmaktadır. Hızlı teşhis ve risk değerlendirilmesine dayalı multidisipliner bir yaklaşım, ağır sağ ventrikül disfonksiyonu olan PTE hastalarının tanımlanmasını ve cerrahi tedavinin erken dönemde yapılmasını sağlayarak mortaliteyi azaltır. Ameliyat öncesi organ yetmezliği saptanan hastalarda da prognoz kötü ve mortalite yüksektir ⁹⁰.

Vena kava inferior filtreleri

Vena kava inferior (VKİ) filtreleri derin venlerde oluşan pıhtıların akciğer dolaşımına ulaşmasını, dolayısıyla pulmoner tromboembolizm (PTE) oluşmasını önleyen aygıtlardır. Filtreler venöz tromboembolizm (VTE)'in önlenmesinde ya da tedavisinde rutin bir yöntem değildir. Bu aygıtlar PTE oluşmasını %50 azaltırken, filtre ile ilişkili yeni derin ven trombozu (DVT) olasılığını %70 arttırabilmektedir ve PTE mortalitesi üzerine etkisi gösterilememiştir ^{91,92}.

VKİ filtrelerinin tedavi amaçlı mutlak endikasyonları şunlardır ^{10,93}:

- Akut proksimal alt ekstremité DVT veya akut PTE olup, antikoagülan tedaviye geçici ya da kalıcı kontrendikasyonu olanlar (aktif kontrol edilemeyen kanama, yeni intrakraniyal kanama, yeni solid organ travması, aktif gastrointestinal, pelvik veya retroperitoneal kanama, antikoagülan tedavi sırasında oluşan kanama komplikasyonu, kanama riski yüksek diğer ek hastalıklar).
- Etkili antikoagülan tedavi altında erken VTE nüksü (< 3 ay) olması.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yerinin Tanıtımı

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2003 yılında hizmet vermeye başlamıştır. Hastanede 380 tescilli yatak sayısı bulunmaktadır.

Göğüs Hastalıkları servisi 13 yataklıdır ve 2. basamak 6 yatak kapasiteli yoğun bakımına sahiptir.

3.2. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma retrospektif kohort tipinde bir araştırmadır.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini 2019 - 2021 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim dalına başvurup pulmoner emboli tanısı alan 100 hasta oluşturmaktadır.

Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri aşağıda sıralanmıştır.

Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

- Akut PE şüphesi olan hastalar
- BT anjioda tromboemboli saptanan hastalar

Çalışmanın Dışlama kriterleri:

- Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi olasılık belirttiği ve akut/kronik trombüs ayrımını net olarak yapamadığı için ve kronik PTE'si olan hastalar araştırmaya dahil edilmemiştir.

3.4. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımsız değişkenler;

Cinsiyet, yaş, DVT varlığı, sistolik Pulmoner Arter basıncı yüksekliği, D-dimer değeri, Troponin-I değeri, Trombolitik verilip verilmemesi, Pulmoner emboli tipi, pulmoner emboli yeri,

Bağımlı değişkenler;

Pulmoner emboli tipi, pulmoner emboli yeri, sistolik Pulmoner Arter basıncı yüksekliği, D-dimer değeri, trombolitik tedavi verilip verilmemesi

3.5. Araştırmanın Hipotezleri

Masif pulmoner embolide diğer pulmoner emboli tiplerine göre d-dimer değeri daha yüksektir.

Pulmoner emboli tipi sistolik pulmoner arter basıncını etkiler.

Pulmoner embolinin yeri pulmoner embolinin tipini etkiler.

Yaş arttıkça masif pulmoner emboli riski artar.

Yaş arttıkça pulmoner emboli görülen hastalarda sistolik pulmoner arter basıncı daha yüksektir.

Sistolik pulmoner arter basıncı yüksek olan hastalarda trombolitik uygulanma oranı daha yüksektir.

Pulmoner embolinin yeri sitolik pulmoner arter basıncını etkiler.

Masif pulmoner emboli geçiren hastarda troponin-1 değeri diğer pulmoner EMBOLİ tiplerine göre daha yüksektir.

3.6. Radyolojik Tetkikler

Alt Ekstremitte Venöz Doppler Ultrasonografisi Çalışmamızda ana femoral, derin femoral, yüzeysel femoral ve krural venler Samsung rs 85 cihazı ile incelendi. Hastalar supin pozisyonunda iken her iki alt ekstremitte büyük safen, ana femoral, derin femoral,yüzeysel

femoral ve popliteal venlere bakıldı. Popliteal ven distalindeki venöz yapılar augmentasyon testi ile indirek olarak değerlendirildi. Gri skalada damar çapında artış, nonkompresibilite, incelemede dolum defekti ve augmentasyon testinde azalma derin ven trombozu olarak kabul edildi.

Ekokardiyografi

Hastalara kardiyak fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla fakültemiz kardiyoloji doktorları tarafından transtorasik EKO uygulandı. Bunun için philips afinity 70 ekokardiyografi cihazıyla kardiyak transducer kullanılarak parasternal uzun ve kısa eksen, apikal dört boşluk görüntüleme ile iki boyut ve continu wave ölçümler alındı.

3.7. Verilerin Toplanması

Araştırmanın verileri, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan araştırma görevlisi tarafından, retrospektif olarak, bilgisayar üzerinden kayıtlı veriler taranarak toplanmıştır.

3.8. Araştırma Etiği ve İzinler

Araştırma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 10.05.2022 tarihli toplantısında 2022/134 protokol numarası ile etik onay alınmıştır.

Araştırmanın yapılabilmesi Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliğinden 11.03.2022 tarihli 97165576-000-16 sayılı yazı ile izin alınmıştır.

3.9. Verilerin Analizi

Toplanan veriler bilgisayar ortamına aktarılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler sıklık ve yüzde, sürekli değişkenler ise aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük değer ve en büyük değer ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıkları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar

arasında sayısal bir değişken açısından fark olup olmadığı incelenmesinde normal dağılıma uyuyorsa Student t testi, normal dağılıma uymuyorsa Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Grup sayısının ikiden fazla olduğunda normal dağılıma uymadığı için Kruskal Wallis varyans analizi uygulanmıştır. Bağlantı analizi olarak parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde Pearson korelasyon analizi, getirilmediğinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare Testi kullanılmıştır. Yapılan istatistik analizlerde güven aralığı %95, anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.10. Araştırmanın Kısıtlılıkları

Bu araştırmanın kısıtlılıkları şunlardır:

Pulmoner emboli tanılı her hastanın alt ekstremitte venöz dopler usg olmaması hasta sayısını sınırlandırmıştır.

Pulmoner emboli tanılı her hastanın ekokardiyografik değerlendirmesinin olmaması pulmoner emboli tiplendirmesi yapılmasına engel olmuştur.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Hastaların %42,0 (n=42)'si kadın, %58,0 (n=58)'i erkektir.

Tablo 4.1.1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kadın	42	42,0
Erkek	58	58,0
Toplam	100	100,0

Hastaların yaş ortalaması $70,50 \pm 13,54$, en küçük yaş 72,00, en büyük yaş 94,00'dır.

Tablo 4.1.2. Hastaların Yaş Dağılımı

	AO±SS*	En küçük değer	En büyük değer	Ortanca değer
Yaş	70,50±13,54	30,00	94,00	72,00

*AO=Aritmetik Ortalama, SS=Standart Sapma

Hastaların %70,0 (n=70) ‘ı nefes darlığı, %14,0 (n=14)’ı göğüs ağrısı, %3,0 (n=3)’ı öksürük, %3,0 (n=3)’ı hemoptizi, %3,0 (n=3)’ı senkop, %2,0 (n=2)’ı halsizlik, %2,0 (n=2)’ı bacak ağrısı, %1,0 (n=1)’ı bulantı, %1,0 (n=1)’ı karın ağrısı, %1,0 (n=1)’ı sırt ağrısı şikayetleri vardır.

Tablo 4.1.3. Hastaların Semptomatik Durumu

Şikayet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Nefes Darlığı	70	70,0
Göğüs Ağrısı	14	14,0
Öksürük	3	3,0
Hemoptizi	3	3,0
Senkop	3	3,0
Halsizlik	2	2,0
Bacakta Ağrı	2	2,0
Bulantı	1	1,0
Karın Ağrısı	1	1,0
Sırt Ağrısı	1	1,0
Toplam	100	100,0

Hastaların %30,0'unun (n=30) derin ven trombozu varken, %70,0'ının (n=70) derin ven trombozu yoktur.

Tablo 4.1.4. Hastaların Derin Ven Trombozu (DVT) Dağılımı

DVT	Sayı (n)	Yüzde (%)
Var	30	30,0
Yok	70	70,0
Toplam	100	100,0

Hastaların %67,0'ının (n=67) PABs yüksekliği varken, %33,0'ının (n=33) PABs yüksekliği yoktur.

Tablo 4.1.5. Hastalarının Ekokardiyografik Değerlendirmeye Ölçülen Sistolik Pulmoner Arter Basıncı (PABs) Yüksekliği Dağılımı

PABs Yüksekliği	Sayı (n)	Yüzde (%)
Olan	67	67,0
Olmayan	33	33,0
Toplam	100	100,0

PABs değeri 25 ve altında olanlar olmayan olarak kabul edilmiştir.

Hastaların %34,0'ının (n=34) D-dimer değeri 0,55-2,00 arasında, %32,0'ının (n=32) D-dimer değeri 2,01-5,00 arasında, %17,0'ının (n=17) D-dimer değeri 5,01-10,00 arasında, %17,0'ının (n=17) D-dimer değeri 10,00'dan daha yüksektir.

Tablo 4.1.6. Hastaların D-dimer Değerlerinin Dağılımı

D-dimer	Sayı (n)	Yüzde (%)
0,55-2,00	34	34,0
2,01-5,00	32	32,0
5,01-10,00	17	17,0
10,00<	17	17,0
Toplam	100	100,0

Hastaların D-dimer değerlerinin aritmetik ortalaması $6,28 \pm 3,19$, en küçük değeri 0,60, en büyük değeri 80,0 ve ortanca değeri 3,19'dur. (bizim laboratuvarımızın cut-off değeri 0,55 olarak belirlenmiştir.)

Tablo 4.1.7. Hastaların D-Dimer Değerlerinin Dağılımı

	AO $\pm$ SS*	En küçük değer	En büyük değer	Ortanca değer
D-dimer	6,28 $\pm$ 3,19	0,60	80,00	3,19

Hastaların %38,0 'ının (n=38) Troponin-I değeri 5 ve daha altında, %18,0'ının (n=18) Troponin-I değeri 5,1-10 arasında, %34,0'ının (n=34) Troponin-I değeri 10,1-100 arasında, %10,0'ının (n=10) Troponin-I değeri 100'ün üstündedir. (bizim laboratuvarında normal değer aralığı (0-26))

Tablo 4.1.8. Hastaların Troponin-I Değerlerinin Dağılımı

Troponin-I	Sayı (n)	Yüzde (%)
≤5	38	38,0
5,1-10	18	18,0
10,1-100	34	34,0
100<	10	10,0
Toplam	100	100,0

Hastaların Troponin-I değerlerinin ortalaması $56,06 \pm 8,00$, en küçük değeri 0,20, en büyük değeri 2295,00 ve ortanca değeri 8,00'dır.

Tablo 4.1.9. Hastaların Troponin-I Değerlerinin Dağılımı

	AO±SS*	En küçük değer	En büyük değer	Ortanca değer
Troponin-I	56,06±8,00	0,20	2295,00	8,00

Tablo 4.1.10. Hastaların Diğer Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

Hastaların hemoglobin değerlerinin aritmetik ortalaması $12,03 \pm 2,28$, en küçük değeri 8,00, en büyük değeri 21,00, ortanca değeri 12,00'dır.

Hastaların hemotokrit değerlerinin aritmetik ortalaması $37,90 \pm 6,93$, en küçük değeri 25,00, en büyük değeri 65,00, ortanca değeri 37,00'dır.

Hastaların platelet değerlerinin aritmetik ortalaması $257430,00 \pm 105595,97$, en küçük değeri 52000,00, en büyük değeri 818000,00 ve ortanca değeri 246500,00'dır.

Hastaların AST değerlerinin aritmetik ortalaması $26,50 \pm 21,18$, en küçük değer 9,00, en büyük değer 143,00 ve ortanca değeri 20,00'dır.

Hastaların ALT değerlerinin aritmetik ortalaması $25,21 \pm 29,11$, en küçük değeri 6,00, en büyük değeri 24,00 ve ortanca değeri 16,00'dır.

Hastaların CRP değerinin aritmetik ortalaması $57,37 \pm 61,87$, en küçük değeri 1,00, en büyük değeri 334,00 ve ortanca değeri 35,00'dır.

	AO $\pm$ SS*	En küçük değer	En büyük değer	Ortanca değer
Hemoglobin	12,03 $\pm$ 2,28	8,00	21,00	12,00
Htc	37,90 $\pm$ 6,93	25,00	65,00	37,00
Platelet	257430,00 $\pm$ 105595,97	52000,00	818000,00	246500,00
AST	26,50 $\pm$ 21,18	9,00	143,00	20,00
ALT	25,21 $\pm$ 29,11	6,00	24,00	16,00
CRP	57,37 $\pm$ 61,87	1,00	334,00	35,00

Hastaların %16,0'ına (n=16) trombolitik verilmemişken, %84,0'ına (n=84) trombolitik verilmiştir.

Tablo 4.1.11. Hastaların Trombolitik Verilme Durumu

Trombolitik	Sayı (n)	Yüzde (%)
Verildi	16	16,0
Verilmedi	84	84,0
Toplam	100	100,0

Hastaların %15,0'ı (n=15) masif pulmoner emboli, %40,0'ı (n=40) submasif pulmoner emboli, %45,0'ı (n=45) non-masif pulmoner embolidir.

Tablo 4.1.12. Hastaların Pulmoner Emboli Tipi Dağılımı

Pulmoner Emboli tipi	Sayı (n)	Yüzde (%)
Masif	15	15,0
Submasif	40	40,0
Non-masif	45	45,0
Toplam	100	100,0

Hastaların %27,0'ında (n=27) pulmoner emboli ana dalda, %51,0'ında (n=51) pulmoner emboli segmenter yerleşimli, %22,0'ında (n=22) pulmoner emboli subsegmenter yerleşimlidir.

Tablo 4.1.13. Hastaların Pulmoner Embolinin Yeri Dağılımı

Pulmoner Emboli Yeri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ana dal	27	27,0
Segmenter	51	51,0
Subsegmenter	22	22,0
Toplam	100	100,0

Hastaların %66,0'sının(n=66) ek bir hastalığı vardır. %18,0'ı (n=18) kanser, %18,0'ı (n=18) hipertansiyon, %9,0'ı (n=9) KOAH, %8,0'ı (n=8) AF, %5,0'ı (n=5) kalp yetmezliği, %4,0'ı

(n=4) astım, %2,0'ı (n=2) SVO, %1,0'ı (n=1) kronik böbrek yetmezliği, %1,0'ı (n=1) obezitedir.

Tablo 4.1.14. Hastaların Ek Hastalık Varlığının Dağılımı

Ek hastalık	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kanser	18	18,0
Hipertansiyon	18	18,0
KOAH	9	9,0
AF	8	8,0
Kalp Yetmezliği	5	5,0
Astım	4	4,0
SVO	2	2,0
Kronik Böbrek yetmezliği	1	1,0
Obezite	1	2,0
Yok	34	34,0
Toplam	100	100,0

4.2. Analitik Bulgular

Hastaların cinsiyetleri ile D-dimer değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Kadınların D-dimer değerleri erkeklere göre daha yüksektir (MWU=916,00 p=0,035).

Tablo 4.2.1. Hastaların Cinsiyete Göre D-dimer Değerleri

Cinsiyet	AO±SS	MWU	p
Kadın	7,26 ±6,71	916,00	0,035
Erkek	5,57 ±11,06		

Hastaların pulmoner emboli tipine göre yaş dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla beraber; submasif pulmoner emboli tipinde diğer pulmoner emboli tiplerine göre yaş ortalaması daha yüksektir(KW =5,93 p =0,051).

Tablo 4.2.2. Hastaların Pulmoner Emboli Tipine Göre Yaş Dağılımı

Pulmoner Emboli Tipi	AO±SS	KW	p
Masif	64,27±13,98	5,93	0,051
Submasif	73,75±10,86		
Nonmasif	69,69±14,90		

Hastaların sistolik pulmoner arter basıncı yüksekliğine göre yaş dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Sistolik pulmoner arter basıncı yüksekliği olanların, sistolik pulmoner arter basıncı yüksekliği olmayanlara göre yaş ortalaması daha yüksektir (MWU =663,50 p= 0,001).

Tablo 4.2.3. Hastaların Sistolik Pulmoner Arter Basıncı(PABs) Yüksekliğine Göre Yaş Dağılımı

PABs Yüksekliği	AO±SS	MWU	p
Olan	73,63±11,41	663,50	0,001
Olmayan	64,15±15,37		

Hastaların sistolik pulmoner arter basıncı yüksekliğinin trombolitik verilmesiyle olan dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Sistolik pulmoner arter basıncı yüksek olanlar sistolik pulmoner arter basıncı yüksek olmayanlara göre daha fazla trombolitik tedavi verilmiştir ($\chi^2= 9,38$ p= 0,001).

Tablo 4.2.4. Hastaların Sistolik Pulmoner Arter Basıncı(PABs) Yüksekliğine Göre Trombolitik Uygulanma Dağılımı

PABs Yüksekliği	Trombolitik				χ^2	p
	Verildi		Verilmedi			
	n	%	n	%		
Olan	16	23,9	51	76,1	9,38	0,001
Olmayan	0	0,0	33	100		

Hastaların sistolik pulmoner arter basıncı yüksekliğinin pulmoner emboli tipiyle olan dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Sistolik pulmoner arter basıncı yüksek olanlarda sistolik pulmoner arter basıncı yüksekliği olmayanlara göre daha fazla masif (p=0,000259) ve submasif (p=0,000005) pulmoner emboli görülmektedir ($\chi^2= 27,145$ p= 0,000001).

Tablo 4.2.5. Hastaların Sistolik Pulmoner Arter Basıncı(PABs) Yüksekliğine Göre Pulmoner Emboli Tipi Dağılımı

PABs Yüksekliği	Pulmoner Emboli tipi						χ^2	p
	Masif		Submasif		Nonmasif			
	n	%	n	%	n	%		
Olan	14	20,9	35	52,2	18	26,9	27,145	0,000001
Olmayan	1	3	5	15,2	27	81,8		

Hastaların sistolik pulmoner arter basıncı yüksekliğinin pulmoner emboli yeriyile olan dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Pulmoner embolisi ana dalda olanların segmenter (p=0,047) ve subsegmenter (p=0,009) dalda olan embolilere göre sistolik pulmoner arter basıncı anlamlı derecede daha yüksektir ($\chi^2= 7,0,35$ p= 0,030).

Tablo 4.2.6. Hastaların Sistolik Pulmoner Arter basıncı(PABs) Yüksekliğine Göre Pulmoner Emboli Yeri Dağılımı

PABs Yüksekliği	Pulmoner Emboli Yeri						χ^2	p
	Ana dal		Segmenter		Subsegmenter			
	n	%	n	%	n	%		
Olan	23	34,3	33	49,3	11	16,4	7,035	0,030
Olmayan	4	12,1	18	54,5	11	33,3		

Hastaların pulmoner emboli tipine göre D-dimer değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Submasif pulmoner embolinin D-dimer değeri masif ve nonmasif pulmoner emboliye göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (KW =9,109 p =0,011).

Tablo 4.2.7. Hastaların D-dimer Değerine Göre Pulmoner Emboli Tipi Dağılımı

Pulmoner Emboli Tipi	AO±SS	KW	P
Masif	4,28±2,25	9,109	0,011
Submasif	9,83±13,71		
Nonmasif	3,79±3,84		

Hastaların pulmoner emboli yerine göre D-dimer değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Anadaldaki pulmoner emboli D-dimer değeri segmenter ve subsegmenter pulmoner emboliye göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (KW =8,050 p =0,018).

Tablo 4.2.8. Hastaların D-dimer Değerine Göre Pulmoner Emboli Yeri Dağılımı

Pulmoner Emboli Yeri	AO±SS	KW	P
Ana dal	9,38 ±15,36	8,050	0,018
Segmenter	5,99 ±6,50		
Subsegmenter	3,13± 2,79		

Hastaların pulmoner emboli tipine göre Troponin-I değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Masif pulmoner embolinin Troponin I değeri submasif ve nonmasif pulmoner emboliye göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (KW =7,430 p =0,024).

Tablo 4.2.9. Hastaların Troponin-I Değerine Göre Pulmoner Emboli Tipi Dağılımı

Pulmoner Emboli Tipi	AO±SS	KW	P
Masif	209,36 ±584,64	7,430	0,024
Submasif	33,92±71,80		
Nonmasif	24,65±56,15		

Troponin I değeriyle pulmoner embolinin yeri arasında anlamlı bir fark yoktur (p=0,427).

D-dimer değeriyle trombolitik alıp almaması arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,261).

D-dimer değeriyle troponin I arasında anlamlı bir korelasyon yoktur (p=0,982).

Derin ven trombozu olup olmamasıyla pulmoner embolinin yeri arasında anlamlı bir fark yoktur (p=0,892).

Derin ven trombozu olup olmamasıyla pulmoner embolinin tipi arasında anlamlı bir fark yoktur (p=0,948).

Derin ven trombozu olup olmamasıyla D-dimer değeri arasında anlamlı bir fark yoktur (p=0,877).

Yaş ile derin ven trombozu olup olmaması arasında anlamlı bir fark yoktur (p=0,557).

Yaş ile D-dimer değeri arasında anlamlı bir fark yoktur (p=0,618).

Yaş ile trombolitik verilip verilmemesi arasında anlamlı bir fark yoktur (p=0,283).

Yaş ile pulmoner embolinin yeri arasında anlamlı bir fark yoktur (p=0,187).

Cinsiyetle derin ven trombozu olup olmamasıyla arasında anlamlı bir fark yoktur (p=0,344).

Cinsiyetle sistolik pulmoner arter basıncı yüksekliği arasında anlamlı bir fark yoktur ($p=0,390$).

Cinsiyetle trombolitik verilir verilmemesi arasında anlamlı bir fark yoktur ($p=0,331$).

Cinsiyetle pulmoner embolinin yeri arasında anlamlı bir fark yoktur ($p=0,955$).

Cinsiyetle pulmoner embolinin tipi arasında anlamlı bir fark yoktur ($p=0,985$).

5. TARTIŞMA

2021 Türk Toraks Derneği Uzlaş Raporuna göre cinsiyet açısından pulmoner emboli oranında kadın erkek arasında fark yoktur 9. Bu çalışmada önceki çalışmalar ve güncel rehberlerde olduğu gibi cinsiyetle pulmoner emboli görülmesi arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaların pulmoner emboli tipine göre yaş dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla beraber; submasif pulmoner emboli tipinde diğer pulmoner emboli tiplerine göre yaş ortalaması daha yüksektir ($KW = 5,93$ $p = 0,051$). Köyden'in yaptığı tez çalışmasında submasif gruptaki olguların masif ve nonmasif gruptakilere göre daha yaşlı olduğu görüldü ($p=0,027$)¹⁰⁷. Bu çalışmada Köyden'in çalışmasıyla benzer olarak submasif pulmoner emboli tipinde yaş ortalamasının yüksek olmasının nedeni yaş arttıkça immobilizasyona sekonder mikroemboli görülme olasılığının artması olabilir. Kucher ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Masif ve non masif pulmoner emboli hastalarında yaş açısından anlamlı bir fark yoktur¹⁰⁸. Bu çalışmada Kucher ve arkadaşlarının çalışmasıyla farklı çıkmasının nedeni submasif pulmoner embolinin klinik semptom verme oranının düşük olması olabilir. Kadınların d-dimer değerleri erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Kaçmaz'ın yaptığı tez çalışmasında cinsiyet ile D-dimer arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır¹⁰⁶. Bu çalışmada literatuardan farklı olarak kadınların d-dimer değerlerinin erkeklere göre daha yüksek saptanmasının nedeni oral kontraseptif kullanımı ve menstruasyon dönemiyle ilişkili olabilir; Çalışmada bu verilere bakılmadığı için araştırmanın

kısıtlılığına sebep oluştur. Pulmoner emboli tanısı alan 100 hastanın %42 (n=42)'si kadın, %58 (n=58)'i erkektir. Özyol'un çalışmasında PTE (+) hastaların %52'si (n=33) kadın, %48'i erkek (n=30) erkekti. ⁹⁴.

Hastaların %30,0'unun (n=30) derin ven trombozu vardır. Bir alışmada Doppler incelemesi yapılan 20 (%50) olguda derin ven trombozu (DVT) tespit edilmiştir ⁹⁵. Aytemur Solak'ın yaptığı çalışmada Pulmoner emboli tanısı alan 17 olgunun 7 sinde DVT saptanmıştır ⁹⁶. Bir diğer tez çalışmasında pulmoner emboli tanısı olan hastaların %16,3'ünde DVT vardır ⁹⁷. Yapılan bir çalışmada pulmoner emboli hastalarının % 21' inde DVT pozitif saptamışlardır ⁹⁸. Yapılan diğer çalışmada (37) DVT oranı % 32 olarak bulunmuştur ⁹⁹. Bu çalışmada literatürde yapılan çalışmalarla benzer oranda pulmoner emboli tanısı almış hastalarda derin ven trombozu saptanmıştır.

En sık şikayetleri %70,0 nefes darlığı, %14,0 göğüs ağrısı olarak ifade edilmiştir. Yapılan bir çalışmalarında en sık şikayet olarak nefes darlığı (%57.1) ve göğüs ağrısı (%55.1) ifade edilmiştir ¹⁰⁰. Bir diğer çalışmada hastaların başvuru yakınmaları başlıca; göğüs ağrısı (%79.4), nefes darlığı (%74.6) ve öksürük (%41.3) olarak gözlenmiştir ⁹⁵. Yapılan diğer çalışmada başvuru semptomları icinde en sık sırasıyla nefes darlığı (%21) , göğüs ağrısı(%17) ve öksürük(%15) tespit edilmiştir ¹⁰¹. Aytemur Solak'ın yaptığı çalışmada en sık semptomlar %75,9 Dispne, %50,0 göğüs ağrısı bulunmuştur ⁹⁶. Bir diğer yapılan çalışmada PTE'nin en yaygın belirti ve semptomları nefes darlığı (%82), göğüs ağrısı (%49) idi ⁷. Stein ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Pulmoner emboli hastaların (%73) en sık semptom istirahatte veya eforla ortaya çıkan dispnedir. Plöritik göğüs ağrısı %44, öksürük %34, ile diğer sık semptomlardır ¹⁰². Yapılan bir çalışmada PE hastalarında %80 ile en sık görülen semptom dispneydi. PTE'li hastaların sırasıyla %60 ve %26'sında göğüs ağrısı (plöritik veya substernal) ve bayılma (bilinç kaybıyla birlikte veya olmadan) meydana geldi ²⁹. Bu çalışmada önceki çalışmalar ve Türk toraks derneği verilerine benzer olarak en sık semptom nefes

darlığı ve göğüs ağrısı görülmüştür. En sık bu iki semptomun görülmesinin sebebi; pulmoner emboli hastalarında ventilasyon/perfüzyon dengesizliğine bağlı gelişen hipoksi ve enfarkt alanlarına sekonder en sık 2 klinik semptom ortaya çıkmaktadır.

Hastaların %27,0'ında (n=27) pulmoner emboli ana dal, %51,0'ında (n=51) pulmoner emboli segmenter, %22,0'ında (n=22) pulmoner emboli subsegmenter yerleşimlidir. Yapılan bir çalışmada 122 olgudan %47,5'inde ana pulmoner arter, %35,2'sinde segmental ve %17'sinde subsegmental arter düzeyinde yerleşimli trombüs saptanmış. ¹⁰³. Wouter ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada %7,7'sinde pulmoner trunkusta, %14,6'sında ana pulmoner arterlerde, %28,5'inde lobar arterlerde, %26,9'unda segmenter arterlerde ve %22,3'ünde subsegmenter arterlerde trombüs saptanmıştır. ¹⁰⁴. Yapılan diğer çalışmada segmenter ve daha geniş arterlerde tutulum %58, subsegmenter ve daha küçük arterlerde tutulum ise %42 olarak bulunmuştur ¹⁰⁵. Perrier ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ana pulmoner arterlerde trombüs varlığı %32 olguda izlenmiştir ⁵⁷. Bu çalışmada ve literatürdeki çalışmalarda pulmoner emboli sıklığı anadal ve segmenter dallarda subsegmenter dallara göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu durumun sebebi subsegmenter daldaki pulmoner embolinin klinik semptom verme oranının daha düşük olmasıdır. Ayrıca subsegmenter dallardaki trombüslerin saptanma oranları, diğer yerleşim yerlerine göre daha zordur.

Sistolik pulmoner arter basıncı yüksekliği olanların, sistolik pulmoner arter basıncı yüksekliği olmayanlara göre yaş ortalaması daha yüksektir (MWU =663,50 p= 0,001). Bu çalışmada yaşa bağlı sistolik pulmoner arter basıncının yüksek saptanmasının nedeni yaş arttıkça damrların artan basıncı kompanse etmek için gerekli elastikiyeti göstermemesidir. AYRICA Hastaların sistolik pulmoner arter basıncı yüksek olanlarda sistolik pulmoner arter basıncı yüksekliği olmayanlara göre daha fazla masif (p=0,000259) ve submasif (p=0,000005) pulmoner emboli görülmektedir ($\chi^2= 27,145$ p= 0,000001). Bayram'ın yaptığı çalışmasında

Masif ve submasif PE' li hastaların sağ ventrikül çapı nonmasif PE' li hasta ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak fazlaydı. Sistolik pulmoner arter basıncı masif ve submasif pulmoner emboli olan hastaların, non masif pulmoner embolisi olan hastalara ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştu ¹⁰⁹. Özeren Yetgin'in yaptığı tez çalışmasında, masif PE(+) olan grubun pulmoner HT bulguları nonmasif PE (+) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş ¹¹⁰. Özeren Yetgin'in çalışmasında Masif pulmer embolisi olan hastaların pulmoner HT'nu non masif pulmoner embolisi olan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada literatürdeki çalışmalarla benzer olarak masif pulmoner embolide sistolik pulmoner arter basıncının diğer pulmoner emboli tiplerine göre yüksek çıkmasının nedeni ana dallarda trombüs yükünün masif emboli tipinde daha yüksek olmasına sekonder sağ kalp etkileniminin daha fazla olmasından olabilir.

Pulmoner embolinin radyolojik dağılımı incelendiğinde embolisi ana dalda olanların segmenter (p=0,047) ve subsegmenter (p=0,009) dalda olan embolilere göre sistolik pulmoner arter basıncı anlamlı derecede daha yüksektir ($\chi^2= 7,0,35$ p= 0,030). Bu çalışmada ana dalda görülen tromboembolinin diğer yerlerde görülen embolilere göre daha yüksek sistolik pulmoner arter basıncı yapmasının nedeni sağ kalbi ana daldaki tromboembolinin daha fazla etkilemesinden olabilir.

Labaratuar parametrelerine göre hastalar değerlendirildiğinde submasif pulmoner embolinin dimer değeri masif ve nonmasif pulmoner emboliye göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (KW =9,109 p =0,011). Yapılan bir tez çalışmasında masif gruptaki ortalama D-dimer düzeyi 762.4 ± 889.6 µg/L, masif olmayan gruptaki ortalama D-dimer düzeyi 713.7 ± 353.9 µg/L olarak saptandı. Masif ve masif olmayan pulmoner emboli grupları arasında D-dimer düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p < 0.05) ¹¹¹. Bu durumun nedeni bizim çalışmamızda submasif hasta grubunun sayısal olarak fazla

olması,komorbid durumların fazla olması,anadalda saptanan embolilerin erken tanı ile masif emboliye dönüşmeden tespit edilmesi olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Hastaların %42,0'ı kadın, %58,0'ı erkekti ve yaş ortalaması $70,50 \pm 13,54$ idi.

2- En sık görülen semptomlar %70,0 nefes darlığı, %14,0 göğüs ağrısı, %3,0 öksürük, %3,0'nın hemoptizi, %3,0'nın senkop, %2,0'nın halsizlik, %2,0'nın bacak ağrısı, %1,0'nın bulantı, %1,0'nın karın ağrısı, %1,0'nın sırt ağrısı şikayetleri vardı.

3- Hastaların %30,0'unun derin ven trombozu varken, %70,0'nın derin ven trombozu yoktu.

4- Kadınların D-dimer değerleri erkeklere göre daha yüksekti.

5- Pulmoner emboli tipi dağılımı %15,0'ı masif pulmoner emboli, %40,0'ı submasif pulmoner emboli, %45,0'ı non-masif pulmoner embolidi.

Hastaların pulmoner emboli tipine göre yaş dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla beraber; submasif pulmoner emboli tipinde diğer pulmoner emboli tiplerine göre yaş ortalaması daha yüksekti.

6- Hastaların %67,0'nın PABs yüksekliği varken, %33,0'nın PABs yüksekliği yoktu.

Sistolik pulmoner arter basıncı yüksekliği olanların, sistolik pulmoner arter basıncı yüksekliği olmayanlara göre yaş ortalaması daha yüksekti.

7- Sistolik pulmoner arter basıncı yüksek olanlara sistolik pulmoner arter basıncı yüksek olmayanlara göre daha fazla trombolitik tedavi verilmişti.

8- Sistolik pulmoner arter basıncı yüksek olanlarda sistolik pulmoner arter basıncı yüksekliği olmayanlara göre daha fazla masif ve submasif pulmoner emboli görülmekteydi.

9- Hastaların %27,0'ında pulmoner emboli ana dalda, %51,0'ında pulmoner emboli segmenter yerleşimli, %22,0'ında pulmoner emboli subsegmenter yerleşimliydi. Pulmoner embolisi ana dalda olanların segmenter ve subsegmenter dalda olan embolilere göre sistolik pulmoner arter basıncı anlamlı derecede daha yüksekti.

10- Submasif pulmoner embolinin D-dimer değeri masif ve nonmasif pulmoner emboliye göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştı.

11- Anadaldaki pulmoner emboli D-dimer değeri segmenter ve subsegmenter pulmoner emboliye göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştı.

12- Masif pulmoner embolinin Troponin I değeri submasif ve nonmasif pulmoner emboliye göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştı.

KAYNAKLAR

1. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Akut Pulmoner Embolide Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Eur Heart J*. 2008;29(18):2276-2315. doi:10.1093/eurheartj/ehn310
2. Grippi M.A, Elias J.A, Fishman J.A, Kotloff R.M, Pack A.I SR. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. McGrawHill.; 2015.
3. Konstantinides S V., Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-3080. doi:10.1093/eurheartj/ehu283
4. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012;379(9828):1835-1846. doi:10.1016/S0140-6736(11)61904-1
5. Taş Gülen Ş. Pulmoner Tromboemboli: Tanım ve Epidemiyoloji ÖZET. *Türkiye Klin J Pulm Med-Special Top*. 2016;9(1):6.
6. Aggarwal A, Rickles FR. *Global Public Awareness of Venous Thromboembolism: Comment*. Vol 14.; 2016. doi:10.1111/jth.13214
7. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-1389. doi:10.1016/S0140-6736(98)07534-5
8. Meinel FG, Nance JW, Joseph Schoepf U, et al. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2015;128(7):747-759. doi:10.1016/j.amjmed.2015.01.023
9. Türk Toraks Derneği. *Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşi Raporu 2021.*; 2021.
10. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603.

doi:10.1093/eurheartj/ehz405

11. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018;39:4186-4195. doi:10.1093/eurheartj/ehy631
12. Türk Toraks Derneği. *Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu*. Vol 10.; 2009.
13. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Magnani JW, O'Donnell CJ. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb Res*. 2016;145:27-33. doi:10.1016/j.thromres.2016.06.033
14. Willich SN, Chuang LH, van Hout B, et al. Pulmonary embolism in Europe - Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work. *Thromb Res*. 2018;170(October 2017):181-191. doi:10.1016/j.thromres.2018.02.009
15. Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, et al. Anticoagulation therapy for venous thromboembolism in the real world: From the command vte registry. *Circ J*. 2018;82(5):1262-1270. doi:10.1253/circj.CJ-17-1128
16. Hwang HG, Choi W Il, Lee B, Lee CW. Incidence and risk factors of recurrent venous thromboembolism after pulmonary embolism. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2019;82(4):341-347. doi:10.4046/trd.2019.0019
17. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: A statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):226-241. doi:10.1002/ejhf.478
18. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: The pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res*. 2000;48(1):23-33. doi:10.1016/S0008-6363(00)00168-1

19. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: A retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(8):810-816. doi:10.1016/S0895-4356(00)00373-5
20. Paul D. Stein MD. Pulmonary Embolism, Second Edition. In: *Pulmonary Embolism, Second Edition.* ; 2007.
21. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: A meta-analysis. *Circulation.* 2002;162(1):1182-1189. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204
22. Campbell IA, Fennerty A, Miller AC, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *BTS Guidel.* 2003;58(6):470-483. doi:10.1136/thorax.58.6.470
23. Pollack C V., Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: Initial report of EMPEROR (multicenter emergency medicine pulmonary embolism in the real world registry). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(6):700-706. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.071
24. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(1):1-8. doi:10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66
25. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest.* 2000;118(1):33-38.
26. D.Stein P, W.Henry J. Clinical Characteristics of Patients With Acute Pulmonary Embolism Stratified According to Their Presenting Syndromes. *Chest.* 1997;112(4):974-979.
27. van Belle A, Büller H, Huisman M, et al. Effectiveness of Managing Suspected

- Pulmonary Embolism Using an Algorithm Combining Clinical Probability, D-Dimer Testing, and Computed Tomography. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2006;295(2):172-179.
28. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. 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(2):98-107. doi:10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00010
29. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(3):864-871. doi:10.1164/ajrccm.159.3.9806130
30. Co I, Eilbert W, Chiganos T. New Electrocardiographic Changes in Patients Diagnosed with Pulmonary Embolism. *J Emerg Med.* 2017;52(3):280-285. doi:10.1016/j.jemermed.2016.09.009
31. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2002;162(7):747-756. doi:10.1001/archinte.162.7.747
32. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, et al. D-Dimer in the Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Annls Med.* 1999;129(12):1006-1011.
33. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(12):2429-2451. doi:10.1007/s00259-019-04450-0
34. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute Pulmonary Embolism: Sensitivity and Specificity of Ventilation-Perfusion Scintigraphy in PIOPED II Study. *Thorac Imaging.* 2008;24(3):941-946.

35. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129(12):1044-1049. doi:10.7326/0003-4819-129-12-199812150-00009
36. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;128(3):244-245.
37. Rodrigues JDC, Alzuphar S, Combescure C, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016;14:1765-1772. doi:10.1111/jth.13407
38. Huisman MV, Klok FA. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2013;11:412-422. doi:10.1111/jth.12124
39. Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Lamorte A, Grifoni S, Vanni S. Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. *Intern Emerg Med.* 2018;13(4):567-574. doi:10.1007/s11739-017-1681-1
40. Huisman M V., Barco S, Cannegieter SC, et al. Pulmonary embolism. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(May):18. doi:10.1038/nrdp.2018.28
41. Rademaker J, Griesshaber V, Hidajat N, Oestmann JW, Felix R. Combined CT pulmonary angiography and venography for diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis: Radiation dose. *J Thorac Imaging.* 2001;16(4):297-299. doi:10.1097/00005382-200110000-00011
42. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, et al. Vascular and Interventional Radiology Acute Pulmonary Embolism : Diagnosis with MR. *Vasc Interv Radiol.* 1999;210:353-359.
43. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Koz M, Kostrubiec M. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism : Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(9):907-913. doi:10.1016/j.echo.2016.05.016

44. Fields JM, Davis J, Girson L, et al. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(7):714-723.e4. doi:10.1016/j.echo.2017.03.004
45. Benoît F, Gerard P, David J, Raphael P, Bernard C, Axel de L. Prognostic Value of Echocardiographic. *Chest*. 2006;133(2):358-362. doi:10.1378/chest.07-1231
46. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: Relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology*. 1999;210(3):689-691. doi:10.1148/radiology.210.3.r99mr41689
47. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992;85(2):462-468. doi:10.1161/01.CIR.85.2.462
48. Kruip MJHA, Slob MJ, Schijen JHEM, Cees Van Der Heul ;, Bü Ller HR. Use of a Clinical Decision Rule in Combination With D-Dimer Concentration in Diagnostic Workup of Patients With Suspected Pulmonary Embolism A Prospective Management Study.
49. Perrier A, Roy P-M, Sanchez O, et al. *Multidetector-Row Computed Tomography in Suspected Pulmonary Embolism*. Vol 352.; 2005.
50. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-Dimer for the Exclusion of Acute Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism A Systematic Review Background: Despite extensive literature, the diagnostic role of. *Ann Intern Med*. 2004;140(8):589-607.
51. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2000;132(3):227-232. doi:10.7326/0003-4819-132-3-200002010-00009
52. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous

- thromboembolism in outpatients. *Lancet*. 1999;353(9148):190-195.
doi:10.1016/S0140-6736(98)05248-9
53. Perrier A, Miron M-J, Desmarais S, et al. Using Clinical Evaluation and Lung Scan to Rule Out Suspected Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):512-516.
doi:10.1001/archinte.160.4.512
54. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Factor V Leiden mutation is a risk factor for cerebral venous thrombosis: A case-control study of 55 patients. *Am J Med*. 2000;109(5):357-361. doi:10.1161/01.STR.29.12.2507
55. Stein PD, Gottschalk A, Henry JW, Shivkumar K. Stratification of patients according to prior cardiopulmonary disease and probability assessment based on the number of mismatched segmental equivalent perfusion defects: Approaches to strengthen the diagnostic value of ventilation/perfusion lung scans in. *Chest*. 1993;104(5):1461-1467.
doi:10.1378/chest.104.5.1461
56. Arseven O. *Tani ve Tedavi Uzlaşi Raporu.*; 2015.
57. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: A prospective series. *Int J Cardiol*. 2005;99(3):381-388. doi:10.1016/j.ijcard.2003.10.071
58. Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: A comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med*. 1998;24(5):429-433.
doi:10.1007/s001340050591
59. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism A BS TR AC T. *New Engl J Med*. 2014;370:1402-1413.
doi:10.1056/NEJMoa1302097
60. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary

- embolism. *Circulation*. 2014;129(4):479-486.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544
61. Agnelli G, Harry RB, Alexander C, All E. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *Zeitschrift fur Gefassmedizin*. 2013;10(3):25-26.
doi:10.1056/nejmoa1302507
 62. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: An international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378(9785):41-48. doi:10.1016/S0140-6736(11)60824-6
 63. Zondag W, Mos ICM, Creemers-Schild D, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: The Hestia Study. *J Thromb Haemost*. 2011;9(8):1500-1507. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04388.x
 64. Bhandari M, Hirsh J, Weitz JI, Young E, Venner TJ, Shaughnessy SG. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro. *Thromb Haemost*. 1998;80(3):413-417. doi:10.1055/s-0037-1615222
 65. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The Weight-based Heparin Dosing Nomogram Compared with a " Standard Care " Nomogram A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 1993;119(9):874-881.
 66. Brill-edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J. Establishing a Therapeutic Range for Heparin Therapy. *Ann Intern Med*. 1993;119(2):104-109.
 67. Hyers M. T, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic. *Chest*. 2001;119(1):176-193. doi:10.1378/chest.119.1
 68. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Article Low-Molecular-Weight Heparin Compared with Intravenous Unfractionated Heparin for Treatment of Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med*. 2004;140(3):175-184.

69. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, Hunt BJ. Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures : A myth or an existing entity ? *Lupus*. 2010;19:3-12.
70. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Subcutaneous Enoxaparin Once or Twice Daily Compared with Intravenous Unfractionated Heparin for Treatment of Venous Thromboembolic Disease. *Ann Intern Med*. 2001;134(3):191-202. doi:10.7326/0003-4819-134-3-200102060-00009
71. Morris TA. New synthetic antithrombotic agents for venous thromboembolism: Pentasaccharides, direct thrombin inhibitors, direct Xa inhibitors. *Clin Chest Med*. 2010;31(4):707-718. doi:10.1016/j.ccm.2010.06.006
72. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous Fondaparinux versus Intravenous Unfractionated Heparin in the Initial Treatment of Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2003;349(18):1695-1702.
73. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315-352. doi:10.1016/j.chest.2015.11.026
74. Kayalp SO. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Hacattepe. (Kayalp O, ed.); 2000.
75. Spyropoulos AC. Investigational treatments of venous thromboembolism. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16(4):431-440.
76. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *new Engl J o f Med*. 2010;363(26):2499-2510.
77. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med*. 2014;275(1):1-11. doi:10.1111/joim.12138
78. Dawwas GK, Brown J, Dietrich E, Park H. Effectiveness and safety of apixaban versus

- rivaroxaban for prevention of recurrent venous thromboembolism and adverse bleeding events in patients with venous thromboembolism: a retrospective population-based cohort analysis. *Lancet Haematol.* 2019;6(1):e20-e28. doi:10.1016/S2352-3026(18)30191-1
79. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406-1415. doi:10.1056/nejmoa1306638
 80. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med.* 2003;24(1):73-91. doi:10.1016/S0272-5231(02)00051-5
 81. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2000;21(16):1301-1336. doi:10.1053/euhj.2000.2250
 82. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus Alteplase Compared with Heparin Alone in Patients with Submassive Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2002;347(15):1143-1150. doi:10.1056/nejmoa021274
 83. Dalla-Volta S, Palla A, Santolucando A, et al. PAIMS 2: Alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(3):520-526. doi:10.1016/0735-1097(92)90002-5
 84. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: The ASSENT-3 randomized trial in acute myocardial infarction The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)–3 Inves. *Lancet.* 2001;358:605-613.

85. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, et al. Management of Unsuccessful Thrombolysis in Acute Massive Pulmonary Embolism. *Chest*. 2006;129(4):1043-1050. doi:10.1378/CHEST.129.4.1043
86. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, et al. Pulmonary embolism response to fragmentation, embolectomy, and catheter thrombolysis (PERFECT): Initial results from a prospective multicenter registry. *Chest*. 2015;148(3):667-673. doi:10.1378/chest.15-0119
87. Kucher N, Windecker S, Banz Y, et al. Percutaneous Catheter Thrombectomy Device for Acute Pulmonary Embolism: In Vitro and in Vivo Testing¹. 2005;236(3):852-858.
88. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann L V. Catheter-directed Therapy for the Treatment of Massive Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis of Modern Techniques. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20(11):1431-1440. doi:10.1016/j.jvir.2009.08.002
89. Malekan R, Saunders PC, Yu CJ, et al. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: Comprehensive therapy for high-risk massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(1):104-108. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.03.052
90. Keeling WB, Sundt T, Leacche M, et al. Outcomes After Surgical Pulmonary Embolectomy for Acute Pulmonary Embolus: A Multi-Institutional Study. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(5):1498-1502. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.05.004
91. Rajasekhar A, Streiff MB. Vena cava filters for management of venous thromboembolism: A clinical review. *Blood Rev*. 2013;27(5):225-241. doi:10.1016/j.blre.2013.07.001
92. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, et al. Inferior Vena Cava Filters to Prevent Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(13):1587-1597. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.775
93. Caplin DM, Nikolic B, Kalva SP, Ganguli S, Saad WEA, Zuckerman DA. Quality

- improvement guidelines for the performance of inferior vena cava filter placement for the prevention of pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(11):1499-1506. doi:10.1016/j.jvir.2011.07.012
94. Özyol G. Pulmoner Tromboemboli Hastalarında Kardiyak Troponin I Yüksekliği. Published online 2009. doi:10.1038/132817a0
95. Hacıevliyagil SS, Mutlu LC, Kızılcın Ö, Günen H, Gülbaş G. Altmışüç Pulmoner Emboli Olgusunun Retrospektif Değerlendirilmesi. *Solunum Hast*. 2004;15:15-21.
96. Aytemur Solak Z, Gündüz Telli C, Kabaroğlu C, Doğan B, Bayındır Ü, Erdener D. Pulmoner Emboli Tanısında D- Dimer Testinin Yeri. *Solunum Hast*. 2003;14(1):11-16.
97. Mutlu İC. Acil serviste pulmoner emboli tanisi alan hastaların risk faktörlerinin retrospektif analizi. Published online 2017.
98. Samama MM. An Epidemiologic Study of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis in Medical Outpatients. *JAMA Intern Med*. 2000;160(22):3415-3420.
99. Nakamura M, Fujioka H, Yamada N, et al. Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: Results of a multicenter registry in the Japanese society of pulmonary embolism research. *Clin Cardiol*. 2001;24(2):132-138. doi:10.1002/clc.4960240207
100. Erbaycu AE, Tuksavul F, Güçlü SZ. Kırkdokuz Pulmoner Emboli Olgusunun Retrospektif Değerlendirilmesi. *İzmir Göğüs Hast Derg*. 2004;18(3):6.
101. Sevim T, Ataç G, Öngen A, et al. Yirmibeş Pulmoner Emboli Olgusunun Değerlendirilmesi #. *Solunum Hast*. 2001;12(1):39-43.
102. Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Clinical Characteristics of Patients with Acute Pulmonary Embolism: Data from PIOPED II. *Am J Med*. 2007;120(10):871-879. doi:10.1016/j.amjmed.2007.03.024
103. Şahin O. Pulmoner Emboli Tanılı Hastaların Sosyodemografik, Klinik, Laboratuvar ve

- Görüntüleme Özelliklerinin Geriye Dönük Olarak İncelenmesi. Published online 2015.
104. De Monyé W, Van Strijen MJL, Huisman M V., Kieft GJ, Pattynama PMT. Suspected pulmonary embolism: Prevalence and anatomic distribution in 487 consecutive patients. *Radiology*. 2000;215(1):184-188. doi:10.1148/radiology.215.1.r00ap22184
105. Oser RF, Zuckerman DA, Gutierrez FR, Brink JA. Anatomic distribution of pulmonary emboli at pulmonary angiography: Implications for cross-sectional imaging. *Radiology*. 1996;199(1):31-35. doi:10.1148/radiology.199.1.8633168
106. Kaçmaz B. Pulmoner Tromboemboli Olgularımızın Hematolojik Parametrelerinin, Risk Faktörleri ve Hiperkoagülabilité İle İlişkisinin Retrospektif Değerlendirilmesi. Published online 2018.
107. Köyden B. Pulmoner embolide klinik Belirleyiciler. Published online 2012.
108. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006;113(4):577-582. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592592
109. Bayram T. Akut pulmoner emboli tanısı almış hastalarda ekokardiyografik olarak değerlendirilen sağ kalp fonksiyonları ve kalp hızı değişkenliği arasındaki ilişki. Published online 2018.
110. Özeren Yetgin G. Pulmoner Emboli Şüphesi Olan Hastalarda Klinik Olasılık ve Risk Analizi. Published online 2012.
111. Rodoplu E. Toplum kökenli pnömonisi olan hastalarda D-dimer düzeyi ile hastalığın ağırlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve ayırıcı tanı açısından pulmoner embolili hastalar ile karşılaştırılması. Published online 2006.

