

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz
Anabilim Dalı

**KLİNİĞİMİZDE 2000-2005 YILLARI ARASINDA YATIRILAN
PULMONER TROMBOEMBOLİ TANILI HASTALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Özlem ABAKAY

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Füsun TOPÇU

DİYARBAKIR - 2007



İÇİNDEKİLER

	SAYFA
Önsöz	3
Kısaltmalar	4
A- GİRİŞ VE AMAÇ	5
B- GENEL BİLGİLER	7
B1- Pulmoner Tromboemboli: Epidemiyoloji ve Etyopatogenez	7
B2- Pulmoner Tromboemboli: Risk Faktörleri	9
B3- Pulmoner Tromboemboli: Akciğer`de Gelişen Patofizyolojik Değişiklikler	16
B4- Trombüsün Akciğerdeki Doğal Seyri ve Etkileri	18
B5- Pulmoner Tromboemboli: Klinik Tablolar	20
B6- Klinik Olasılık Skorlama Sistemleri	24
B7- Pulmoner Tromboemboli: Tanı	27
B8- Pulmoner Tromboemboli: Tanısal Algoritmalar	39
B9- Pulmoner Tromboemboli: Tedavi	46
C- MATERYAL VE METOD	66
D- BULGULAR	73
E- TARTIŞMA	87
F- SONUÇLAR	95
G- ÖZET	99
H- SUMMARY	100
I- KAYNAKLAR	101

ÖNSÖZ

Pulmoner tromboemboli akciğer hastalıkları içinde tanısında yaşanan güçlükler ve yüksek mortalite oranları nedeniyle günümüzde önemli bir sağlık problemidir. Pulmoner tromboemboli düşünülen hastada hızlı tanı ve tedavinin olabildiğince erken başlanması mortalite oranlarının düşürülmesi ve hospitalizasyon süresinin kısaltılması için gereklidir.

Bu çalışmada pulmoner tromboemboli tanılı hastalarda kliniğimizin yaklaşım tecrübelerinin tespiti ve geleceğe yönelik daha hızlı ve doğru tanı koymaya yönelik tanısal yaklaşımların oluşturulmasına katkıda bulunmaya yönelik önerilerin tartışılmaya açılması hedeflenmiştir.

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, engin anlayış ve hoşgörülü destekleri ile eğitimime bulundukları katkıları nedeniyle başta Anabilim Dalı Başkanımız ve tez yöneticim sayın Prof.Dr. Füsun TOPÇU olmak üzere hocalarım Prof.Dr. Mehmet COŞKUNSEL, Prof.Dr. Recep IŞIK, Prof.Dr. Abdurrahman ŞENYİĞİT, Doç.Dr. Hasan BAYRAM, Yard.Doç.Dr. Gökhan KIRBAŞ, Yard.Doç.Dr. S. Rana IŞIK, Yard.Doç.Dr. Tekin YILDIZ, Yard.Doç.Dr. Levent AKYILDIZ ve Yard.Doç.Dr. Güngör ATEŞ'e saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyon eğitimlerimi tamamladığım kliniklerdeki başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Ekrem MÜFTÜOĞLU, Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Aşur UYAR, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Celal AYAZ olmak üzere tüm hocalarıma saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Verilerin değerlendirilmesi ve analiz yöntemlerinin seçiminde biyoistatistik alanındaki tecrübelerinden faydalandığım Prof.Dr.Ömer SATICI'ya yardımlarından ötürü teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında destek ve yardımlarını esirgemeyen eşim Abdurrahman ABAKAY ve bana annelik mutluluğunu yaşattığı için en değerli varlığım biricik oğlum Halil Burak'a sevgilerimi sunarım.

Klinikteki çalışma hayatım süresince birlikte çalışma onurunu yaşadığım tüm hekim arkadaşlarıma, klinikte görevli tüm hemşire ve personellere teşekkür ederim.

Dr. Özlem ABAKAY

Diyarbakır, 2007

KISALTMALAR

Ac :	Akciğer
AKG :	Arteryel kan gazı
APC :	Aktive protein C
ARDS :	Akut respiratuar disstres sendromu
AT III :	Antitrombin III
BT :	Bilgisayarlı tomografi
BTS :	British Thoracic Society
CTPA :	Kompüterize tomografi pulmoner anjiyografi
DMAH :	Düşük molekül ağırlıklı heparin
DUSG :	Doppler venöz ultrasonografi
DVT :	Derin ven trombozu
ECHO :	Echokardiyografi
EKG :	Elektrokardiyografi
FM :	Fizik muayene
HIT :	Heparine bağlı immün trombositopeni
IPG :	İmpedans Pletismografisi
LA :	Lupus antikoagülanları
MR :	Magnetik rezonans
MTHFR :	Metiltetrahidrofolat redüktaz
OAK :	Oral antikoagülan
OD :	Otozomal dominant
OKS :	Oral kontraseptif
OR :	Otozomal resesif
P(A-a)O₂ :	Alveolo arteryel oksijen gradyenti
P_{baro} :	Atmosferik basınç
PA :	Pulmoner arter
PAAC :	Postero-antero akciğer grafisi
PHT :	Pulmoner hipertansiyon
PTE :	Pulmoner tromboemboli
Q :	Akciğer perfüzyon sintigrafisi
TA :	Sistemik tansiyon arteryel
Tc :	Tecnetium
UFH :	Unfraksiyone heparin
VTE :	Venöz tromboemboli
V :	Akciğer ventilasyon sintigrafisi

A. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer (Ac) tromboembolisi sık oluşan, ancak tanısında güçlükler yaşanan, mortalitesi yüksek bir hastalıktır(1-6). Pulmoner emboli terimi pulmoner arter(PA) ve dallarının trombüs, yağ, hava, kemik iliği, artroplasti çimentosu, amniyotik sıvı, tümör hücresi, talk ve septik materyal gibi bir çok maddelerle tıkanması anlamını kapsadığı halde; venlerde teşekkül eden pıhtının koparak pulmoner arter ve dallarını tıkamasına PTE veya trombotik venöz tromboemboli denilmektedir. Bacak ve pelvis venlerinden kaynaklanan trombüsler PTE`nin en önemli sebebidir. Buralarda oluşan trombüs proksimale doğru uzarken bir kısmı kopar küçük dolaşıma katılır.

Venöz dolaşımdan gelen trombüslerin % 65'i her iki akciğerde (Ac), % 25'i sağ Ac, %10'u da sol Ac'de dağılır. Alt loblardaki dağılım üst loblardan 4 kat fazladır. PTE'de daha çok büyük ve orta çaplı dallar, yağ ve amniyotik sıvı embolisinde ise daha çok arterioller ve kapiller damarlar tıkanır ve akut respiratuar distres sendromu(ARDS) kliniğine yol açar.

İstatistiki verilerinin güvenilir olduğu düşünülen ABD'de yapılan bir çalışmada pulmoner tromboemboli (PTE) için her yıl yaklaşık 600.000 olgu ve 60.000 civarında insan ölümü hesaplanmakta ve genel olarak mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebi olarak kabul edilmektedir(7). Avrupa Kardiyoloji Birliğinin yayınladığı çalışma raporunda yıllık yeni vaka sayısı Fransa için 100.000, İngiltere ve Galler için 65.000 ve İtalya için 60.000 olarak bildirilmiştir(8).

Ülkemizdeki durumu doğru bir şekilde ortaya çıkaracak istatistiksel veri bulunmamaktadır. Bölgesel ve klinikler bazında yapılan çalışmalar olmakla birlikte, bunların ülkenin tümü hakkında bazı epidemiyolojik bilgileri sağlaması beklenmemektedir. 1975 yılına kadar Sağlık Bakanlığına hiç PTE bildirilmemiş olup, 1994 yılında toplam 386 kişi bildirilmesi (6,9) bu konudaki yetersizliği açıkça göstermektedir.

PTE tanısında güçlüklerin olması, tanısal amaçla kullanılan tanısal yöntemlere ait teknolojinin bütününe veya bir kısmına her merkezde ulaşabilmenin mümkün olmaması nedeniyle, ayrıca PTE hastalarına erken tanı ve akabinde gerekli tedavilerin hızla başlatılmasının hastalığın mortalitesini azaltacak en önemli faktör olmasından ötürü hızlı ve doğru tanıya gidebilmek için, her kliniğin PTE düşünülen hastaya yaklaşımda kullanacağı bir tanısal algoritmanın gerekliliği ve önemi aşikardır.

PTE tanısının ilk ayağını öncelikle hastada klinik olarak PTE'den şüphelenme oluşturmaktadır. Ancak klinik şüphe sonrası diğer tanısal işlemlere geçilmiş olunacaktır. Klinik şüphe sonrası mevcut semptom ve anamnezindeki risk faktörlerine göre hızlı bir şekilde hastaların tasnif edilmesi ve klinik tanı olasılığının tespiti oldukça önemlidir. Çünkü bu sayede önceden belirlenmiş bir tanısal algoritma çerçevesinde tanısal işlemlerin yürütülmesi ve gerekli tedavilerin bir an önce başlatılması mümkün olacaktır.

Bu çalışmada öncelikli olarak 01 Ocak 2000- 31 Aralık 2005 arasındaki dönemde kliniğimizde yatırılarak PTE tanısı konulan hastaların arşiv dosyalarındaki verileri değerlendirilerek hastaların tedavi öncesi klinik ve laboratuvar özelliklerinin tespiti amaçlandı. Kliniğimizin bu dönemde kullandığı tanısal metod ve yaklaşımların analizi ve alternatif olabilecek tanısal yaklaşımların incelenmesi amaçlandı. Hastanemizde kullanılmaya başlanılacak olan “Kompüterize tomografi pulmoner anjiyografi(CTPA)” gibi yeni görüntüleme metodları nedeniyle, geçmiş dönemde saptadığımız klinik tecrübelerimize ait verileri de göz önüne alarak ileride kullanılacak tanısal algoritmadaki yerinin tartışmaya açılması amaçlanmıştır. British Thoracic Society(BTS) 2003 Guidelines'ı her hastanede PTE tanısına yaklaşımda, bir plan geliştirilmesini ve acil serviste uygulanabilecek bir tanısal görüntüleme yönteminin seçilmesini önermektedir(10). Çalışmamızda ayrıca, PTE tanısında klinik olasılık skrolama sistemlerinin yeri ve alternatif klinik olasılık skrolama sistemlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

B. GENEL BİLGİLER

B.1.Epidemiyoloji ve Etyopatogenez

PTE'de ortaya çıkan klinik tablo, gözden kaçabilecek kadar silik olabildiği gibi masif embolizm denilen ağır bir tabloya kadar değişebileceği için sayılara dayanan epidemiyolojik verilerin ortaya çıkarılması güçtür. PTE vakalarının çoğunda bacaklardaki derin ven trombozlarının (DVT) etkili olduğu bilinmektedir. Bir çalışmada DVT olgularında pulmoner sintigrafi yapılmış ve bunların % 40'ında klinik belirti vermeyen PTE bulunmuştur(11). Buna karşın PTE tanısı konmuş hastalarda yapılan ultrasonografik bir çalışmada olguların % 29'unda derin venlerde anormallik bulunmuştur(12). Bir çok PTE hastasında DVT gösterilememesinin sebebi oluşan pıhtının kopup gitmesinden veya ultrasonun küçük pıhtıları gösterememesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda ABD'de PTE insidansı 1/1000 olarak bulunmuştur(13,14). Erkeklerde kadınlardan daha fazla bildirilmiştir(13,14). Avrupa'nın çeşitli ülkelerinde yapılan bazı çalışmalarda PTE için yıllık insidans yüzbinde 60 ila 100 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir(6,15,16).

PTE'nin günümüzde sıklığının tam olarak tespit edilmesinde güçlükler yaşanmaktadır.Bunun bir çok nedeni olduğu düşünülmektedir(6,17,18):

- 1- Bildirimler bir çok merkezde ve ülkede tam olarak yapılmamaktadır. (Bu gruba ülkemizde dahil edilebilir. Ülkemizde hem PTE'nin hem de PTE'ye bağlı ölümlerin bildiriminde eksiklikler mevcuttur.)
- 2- PTE tanısı için farklı tanı metodları ve kriterleri kullanıldığından sonuçlar arasında karşılaştırma yapmak ve bir araya getirmek zorlaşmaktadır.
- 3- Tanısı güç bir hastalıktır ve ayırıcı tanı listesi geniş ve sık görülen hastalıklardan oluşmaktadır.
- 4- Hastaneye henüz başvuramamış kişilerdeki mevcudiyeti tespit edilememektedir. Yapılan bir çalışmada doğal ani ölümlerde PTE sorumluluğu % 1.5 olarak bildirilmiştir(19).
- 5-Bir çok hastada PTE 'nin asemptomatik olduğunu belirleyen araştırmalar mevcuttur. Asemptomatik PTE'lerin laboratuvar ve otopsi analizleri yeterince yapılmadığından gerçek insidansın tespiti mümkün olamamaktadır.
- 6- Bir çok merkezde kesin tanı için gerekli olabilecek tetkik (Anjiyografi,sintigrafi,CTPA gibi) imkanlarına sahip olmadıkları için tanı kesinleştirilememektedir.

7- DVT tanısında güçlükler yaşanmaktadır. Tanı konulmuş olsa bile bu trombüslerin PTE açısından klinik önem taşıyıp taşımadığı halen yeterince açıklanamamış kavramsal bir problemidir(18).

PTE’de mortalite oranı hakkında değişik çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Uluslararası ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) çalışmasında 2454 tanı alan PTE hastasında üç ay içinde ölüm oranı % 17.5 olarak bildirilmiştir(20). Diğer bir çalışmada uzun dönemde olgular arasındaki ölüm hızı 1. 2.ve 3. yıllar için sırasıyla % 19, % 25 ve % 30 olarak bildirilmiştir(13). PTE’de tanı konulamayan olgularda mortalitenin %30, tanı konulan olgularda % 10 civarında olduğu kabul edilmektedir(21). PTE’li olguların % 11’i ilk saatte kaybedilmekte, % 89’u hastaneye ulaşabilmektedir. Yapılan çeşitli otopsi serilerinde PTE’nin ölümden sorumlu tutulma oranı % 1-10 arasında değişmektedir(17). Mortalite oranı erkeklerde ve zencilerde daha yüksek bulunmuştur(22).

PTE’de semptomların başlangıcıyla teşhis arası süre uzun olarak bildirilmiştir. Bu konuda İtalya’da 755 olguyla yapılmış bir çalışmada olguların % 68’inin ilk 7 günde, % 23’ünün 7-30 günde, % 9’unun 30 günden sonra tanı aldığı bildirilmiştir(15).

Patogenez

Klinik olarak ortaya çıkan pulmoner tromboembolilerin % 90’ı alt ekstremitelerin derin venlerinden kaynaklanır(1). Sık gözlenmeyen fakat önemli olan diğer bir kaynak, özellikle kadınlarda pelvik venlerdir. Septik abortus gibi pelvik infeksiyonlar, septik pulmoner embolilere neden olabilir. Bu durumda sepsisemi ile birlikte akciğer grafisinde sıklıkla kaviteleşmeye giden multipl konsolidasyon sahaları gözlenir. Prostat hastalıkları veya prostat cerrahisi sonrası erkeklerde de pelvik kökenli pulmoner embolizm oluşabilir. Bazen aksiller, subklavian venlerde, sağ kalp kapak ve boşluklarında ve nadiren pulmoner arterde primer olarak oluşan trombuslar pulmoner emboliye neden olabilirler(23).

Derin ven trombozunun (DVT) yerleşim yeri pulmoner tromboemboli insidansı ile yakından ilişkilidir. Proksimal yerleşimli trombuslar (popliteal ya da daha proksimal venler) daha yüksek ve daha ciddi PTE insidansı taşırlar. Proksimal DVT’si belgelenmiş hastaların yaklaşık %50’sinde PTE gelişmektedir. Bu nedenle proksimal DVT saptandığında erken uygulanan tedavi ve sekonder profilaksi hem PTE ve ölümcül PTE insidansını belirgin olarak azaltır hem de DVT’nun tekrarlamasını önler. Proksimal venlere ilerlemedikçe baldır venlerinde gelişen trombuslar düşük oranda PTE nedeni olurlar. Bu olguların %20-30’unda baldırda DVT gelişimini izleyen bir-iki hafta içinde trombus proksimale ilerleme göstererek yaygın derin ven trombozu oluşturur(23).

Diğer önemli predispozan faktörler kırık veya cerrahi sonrası immobilizasyon, gebelik ve doğum, östrojen içeren oral kontraseptif (OKS) kullanımı sayılabilir(2-5,24,25).

Predispozan faktörlerin etkileri “Virchow Triadı” olarak tanımlanan 3 ana olay ile açıklanmaya çalışılmıştır(3)(Tablo 1).

Tablo 1. Virchow Triadı(3):

<u>1- STAZ (Kan akımının yavaşlaması)</u>	
a- Yatalak olmak	b- Yaşlılık
c- Şişmanlık	d- Konjestif kalp yetmezliği
<u>2- DAMAR DUVARI HASARI (Endotel bozulması)</u>	
a- Travmalar	b- İnflamatuar ve dejeneratif hastalıklar
<u>3- KOAGÜLASYON BOZUKLUKLARI</u>	
a- Konjenital	
• Antitrombin III (AT III) eksikliği • Protein C ve S eksikliği	
b- Akkiz	
• Maligniteler (Faktör X’u artırarak) • Östrojenli OKS kullanımı ve gebelik (Faktör V-VIII-XII artırır, Antitrombin III (AT III)’ ü azaltarak etki eder) • Nefrotik Sendrom (renal yolla AT III atılması) • SLE (Trombosit agregasyonunda artış)	

B2. Pulmoner Tromboemboli’de Risk Faktörleri

1971-1995 yılları arasında yapılan 12 postmortem çalışmanın meta analizinde PTE vakalarının % 70’inin tanısının klinisyenlerce atlandığı belirtilmektedir ve bu oranın düşürülmesi için risk faktörlerinin bilinmesinin önemi vurgulanmaktadır(26). Çünkü risk faktörleri olduğu bilinen bir kişide en iyi çözüm olarak PTE gelişmeden önleyici tedavi verilme şansı doğar.

Değişik kaynaklar ve araştırmalarda PTE için farklı risk faktörü sınıflamaları yapılmıştır. Burada iki farklı sınıflama sunulacaktır. Bir sınıflamaya göre risk faktörleri primer (genetik) ve sekonder (sonradan kazanılmış) olarak sınıflandırılmaktadır(26-29)(Tablo 2).

Tablo 2. PTE için primer-sekonder risk faktörleri:

GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ	SONRADAN GELİŞEN RİSK FAKTÖRLERİ
AT III Eksikliği Konjenital disfibrinojenemi Trombomodulin Hiperhomosysteinemi Antikardiyolipin Antikorlar Plazminojen aktivatör inhibitör fazlalığı Protrombin 20210A gen mutasyonu Protein C ve S eksikliği Faktör 5 Leiden (Aktive Protein C rezistansı) Plazminojen eksikliği Displazminojenemi Faktör 7 eksikliği	Travma / Cerrahi Stroke(inme) İmmobilizasyon İleri Yaş VTE öyküsü Obesite Malignensi ± Kemoterapi Kalp Yetmezliği Santral venöz katater Kr. Venöz yetersizlik Sigara Gebelik/puerperium OKS/hormon preparatları Lupus Antikoagülanlar Prostetik yüzeyler Uzun süreli seyahat Chron hastalığı Nefrotik sendrom Polisitemia vera Trombosit anormallikleri
* Koyu olarak belirtilenler göreceli olarak daha yüksek riske sahiptir	

Bir diğer sınıflama BTS tarafından önerilmiştir(10) ve burada risk faktörleri majör ve minör olarak sınıflandırılmıştır(Tablo 3). Kliniğimizde BTS 2003 Guidelines'ının önerdiği sınıflamayı kullanmaktayız ve çalışmamıza alınan hastalardaki risk faktörleri belirlenirken bu sınıflama kullanıldı. Bu sınıflama da ileri yaşa majör veya minör faktörler arasında yer verilmemiştir

Tablo 3. PTE Hastalarında klinik risk faktörleri(10) :

MAJÖR RİSK FAKTÖRLERİ (Relatif risk 5-20)		
Cerrahi (Profilaksi kullanımı riskioldukça düşürür)	1-Major abdominal / pelvik operasyonlar 2-Diz / kalça replasmanı 3-Postoperatif yoğun bakım	
Obstetrik	1-Hamileliğin son dönemi 2-Sezeryan 3-Puerperium	
AltExtremite Problemleri	1-Fraktür 2-Variköz venler	
Malignensi	1-Abdominal / pelvik maligniteler 2-İlerlemiş / metastatik maligniteler	
Mobilitede Azalma	1-Hospitalizasyon 2-Yoğun bakım	
Diğerleri	Geçirilmiş venöz tromboemboli (VTE)	
MİNÖR RİSK FAKTÖRLERİ (Relatif risk 2-4)		
Kardiyovasküler	1-Konjenital kalp hastalığı 3-Hipertansiyon 5-Santral venöz katater	2-Konjestif kalp yetmezliği 4-Yüzeyel venöz tromboz
Östrojen	1-Oral kontraseptif	2-Hormon replasman tedavisi
Diğerleri	1-KOAH 3-Okkült malignensi 5-Uzun mesafeli sedanter yolculuk 7-Diğer (inflamatuar barsak hast., nefrotik sendrom, kr.dializ, Behçet hast., myeloproliferatif hast., paroksizmal nokturnal hemoglobinüri)	2-Nörolojik sakatlık 4-Trombotik hastalıklar 6-Obesite

Genetik Risk Faktörleri;

PTE saptanan bir hastada, aşağıdaki faktörlerden bir veya birkaçının varlığında genetik risk faktörleri yönünden araştırma yapılmalıdır. Bunlar; genç yaşta (40 yaş altı) gözlenen VTE, ailede emboli hikayesi, VTE için kazanılmış risk faktörü olmayan hastalar, PTE'nin bacak venleri dışında herhangi bir yerden kaynaklandığı hastalar, tekrarlayan VTE'si olan hastalar, Warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü bulunanlar ve neonatal tromboz öyküsü olanlardır(23,26,27).

BTS 2003 Guidelines'ı hereditör trombofili için tarama testlerinin 50 yaşın altında olup tekrarlayan PTE geçirenlerde veya kanıtlanmış VTE ile ilgili güçlü aile öyküsü olanlarda önermektedir(10).

DVT epizodu geçirip, antikoagulan tedavi sonlandiktan sonra, trombotik olayin tekrarlama riski kalitsal defekt için taşıyıcı olanlarda, kalitsal anormalliği olmayanlara göre 2 kat yüksektir(30).

Kalitsal risk faktörleri için test örnekleri uygun zaman ve şekilde alınmalı, sonuçlar dikkatle değerlendirilmelidir. Kalitsal risk faktörlerinin belirlenmesi, henüz VTE geçirmemiş aile üyelerinin tanınmasına ve riskin yüksek olduğu durumlarda profilaksinin yeterli süre yapılmasına olanak tanıyacaktır. Bu faktörlere sahip kişilerde tromboz gelişiminde bazı edinsel faktörlerin de katkısı olabileceği unutulmamalıdır(23).

Antitombin III Eksikliği;

AT III karaciğerde sentezlenen tek zincirli glikopeptiddir ve önemli bir koagülasyon inhibitörüdür. Trombinin primer inhibitörüdür ve faktör IXa,Xa,XIa,XIIa,kallikrein gibi intrinsik pıhtılaşma sistemini içeren aktive serin proteazlarını inhibe eder(26).

AT III eksikliğinin 2 tipi vardır(31);

Tip I AT III eksikliği; AT III`n hem fonksiyonel hemde immünolojik olarak azalması ile karakterizedir.

Tip II AT III eksikliği; Burada variant AT III molekülleri vardır. AT III`n reaktif ucundaki defekt, heparine bağlanma sahasındaki defekt veya multipl fonksiyonel defekt ile karakterizedir.

Genetik geçiş otozomal dominantdır (OD). Etkilenen durumların çoğunluğu, AT III düzeyinin %40-70`inin normal olduğu heterozigot formdur, homozigot durumu oldukça nadirdir. Semptomatik AT III eksikliğinin genel popülasyondaki sıklığı 1:2000 ile 1:5000 arasında, asemptomatik AT III eksikliğinin oranı yaklaşık 1:600`dr(31).

Bu eksikliğin olduğu hastalarda, tromboembolik olay vakaların yarısında 50 yaş altındadır. DVT ve/veya PTE gelişen hastaların çoğunda trombozis alışılagelmiş bölgelerin dışında ve arteriel dolaşımdadır(32). Protein C ve protein S eksikliğine göre daha yüksek trombozis riskine sahiptir(27,33).

Protein C Eksikliği;

Protein C karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. Koagülasyon sırasında trombinle aktive olur. Protein C eksikliğinin 2 alt tipi vardır(34);

Tip I Protein C eksikliği; Genetik defekt nedeniyle protein C antijen seviyesinde düşüklük vardır ve protein C aktivitesi normaldir.

Tip II Protein C eksikliği; Anormal protein C molekülü vardır. Protein C antijeni normal, ancak protein C aktivitesi düşüktür.

Protein C eksikliğinde VTE riski yaklaşık 6 kat artış gösterir(27). Protein C eksikliği otozomal dominant (OD) veya otozomal resesif (OR) geçiş gösterebilir. OD geçiş olanların %70'inden fazlası yaşamın herhangi bir döneminde VTE gelişme riskine sahiptir. OR geçiş olduğunda ise kişi homozigot veya double heterozigot değilse venöz trombozis çok nadirdir(35,36).

Protein S Eksikliği;

Esas olarak karaciğerden sentezlenir ancak endotelial hücreler, megakaryositler ve testislerdeki Leydig hücrelerinden de sentezlenebilen bir glikoproteindir. Aktive protein C'nin kofaktörüdür.

Protein S eksikliği trombozis riskini artırır ancak bu protein C eksikliğindeki riskten azdır(25). Çok nadir olmakla birlikte homozigot protein S eksikliği rapor edilmiştir ve bu hastalarda homozigot protein C eksikliği kadar şiddetli belirtiler vardır(37).

Aktive Protein C (APC) Rezistansı (Faktör V Leiden);

APC rezistansı kalıtsal trombozis sebeplerinin en sık gözlenenidir(26). Vakaların %90'dan fazlasında faktör V geninde tek bir nokta mutasyonu vardır. Bu mutasyonda 506.sıradaki arginin ile glutamin yer değiştirir(27,38).

APC rezistansında genetik geçiş OD'dır. Homozigot anormallik, homozigot protein C eksikliğine göre daha az şiddetlidir(39).

Protrombin G20210A Gen Mutasyonu;

Protrombinin 3' bölgesindeki tek nükleotid değişikliği (protrombin geninin 20210 nükleotidindeki adenosin yerine guanozin gelmesi) sonucu protrombin düzeyi artar ve DVT riski 5 kat artış gösterir. Bu defektin popülasyondaki prevalansı 2.3:100'dür(27).

Hiperhomosisteinemia;

Vitamin B12, vitamin B6, kobolamin, folat veya piridoksin gibi vitamin eksiklikleri sonucu veya metionin metabolizmasındaki genetik enzim defektleri sonucunda ortaya çıkar. Genetik enzim eksikliklerinden en sık görüleni cystathionin-beta-synthase eksikliğidir. Bu enzim eksikliği sonucu ortaya çıkan klasik sendrom homosisteinüri'dir. Prematür vasküler hastalık ve trombozis, mental retardasyon, ektopik lens ve iskelet sistemi anomalileri ile kendini gösterir(40).

Faktör VIII Düzeyi Yüksekliği;

Faktör VIII düzeyi yüksekliği VTE için bağımsız risk faktörüdür, relatif risk 4.8'dir. Tekrarlayan VTE'lerde faktör VIII düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir(26).

Kan Grubu;

O kan grubu taşıyıcı olanlarda DVT riski diğer gruplara göre 2 kat daha düşüktür(26).

Genetik Risk Faktörlerinin Kombinasyonu:

Genetik defektlerin 2 veya daha fazlası aynı kişide varsa VTE riski daha yüksektir. Heterozigot faktör V Leiden saptanan hastaların %10-15`inde aynı zamanda heterozigot protein C eksikliği ve %22`sinde protein S eksikliği saptanmıştır. Kombine defekti olanlarda trombozis daha genç yaşta ortaya çıkmaktadır ve trombotik olay sıklığı tek genetik defekti olanlara göre daha yüksektir(26).

Kazanılmış Risk Faktörleri:

İleri Yaş:

Yaşın artmasıyla birlikte VTE insidansı lineer olarak artmaktadır. 50 yaş üstünde PTE insidansı kadınlarda daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu artış yaşla birlikte artış gösteren diğer komorbiditeler (Kanser, myokard enfaktüsü gibi) ile ilişkilidir(41,42).

Önceki Venöz Tromboemboliler:

Cerrahi birimlerdeki hastaların ve ayaktan takip edilen hastaların sonuçları, daha önceki geçirilen VTE`lilerin, tekrar VTE gelişmesi için önemli bir bağımsız değişken olduğunu göstermektedir. Bu hastalardaki rekürrensın sebebi olarak önceki hastalıktan kalan anatomik değişiklikten daha çok, risk faktörlerinin (kanser, trombosit fonksiyon bozukluğu vb.) devam etmesi sorumlu tutulmaktadır.

Uzun Süreli İmmobilizasyon:

İmmobilite VTE için önemli bir risk faktörüdür. Venöz trombozis ile immobilité arasındaki ilişkiyi gösteren otopsi ve klinik çalışmalar vardır. İmmobilizasyonun VTE için bağımsız bir risk faktörü olduğu, hemiplejik hastalar ile paralizisi olmayanların kontrol grubunu oluşturduğu bir çalışmada DVT saptanan hastaların %60`ında paralizisi saptanırken, paralizisi olmayan kontrol grubunda ise sadece %7 oranında DVT saptanması ile gösterilmiştir(43).

Cerrahi:

Cerrahi ister elektif, ister acil olsun VTE için en önemli kazanılmış risk faktörüdür. Cerrahide VTE için çeşitli trombojenik faktörler vardır. Bunlar;

- 1) Operasyon öncesi, operasyon sırasında veya postoperatif dönemde immobilizasyon nedeniyle alt ekstremitelerde kan stazının olması,
- 2) Genel anestezide verilen ajanların koagülasyon faktörü ve inhibitörlerinin dengesini değiştirmesi ve protrombotik durum yaratması,

3) Lokal doku travması ve damar hasarları sonucu salınan doku faktörlerinin hiperkoagülabl durum yaratmasıdır(27).

Majör travmaya maruz kalan hastalar ve ameliyat süresi uzun olan hastalar VTE gelişme riski altındadır. VTE için cerrahinin yeri, süresi, yöntemi, perioperatif immobilizasyon süresi ve travmanın yeri risk faktörünü etkiler. Riskin derecesi hastanın ileri yaşı, obezite, önceki VTE öyküsü, altta yatan hastalıkları ve trombofilik durum gibi hastaya ait spesifik risk faktörlerinin varlığında daha da artar(44).

Malign Hastalıklar;

Kanser hastalarında trombotik komplikasyon gelişme riski ve rekürrensi kanser olmayanlara göre yüksektir. Bu risk özellikle pankreas, akciğer ve gastrointestinal sistem musinöz karsinomlarında daha belirgindir.

BTS PTE etyolojisinde okkült kanser araştırılmasını göğüs radyografisinde veya rutin kan tetkiklerinde idiyopatik VTE'den şüphelenildiğinde önermektedir(10).

Gebelik ve Puerperium;

Aynı yaştaki kişilerde, VTE riski gebe kadınlarda 5 kat daha yüksektir. DVT'lerinin %75'i doğum öncesi dönemde meydana gelirken, PTE'lilerin %66'sı doğum sonrasında meydana gelmektedir. Postpartum dönemdeki risk antepartum dönemden 20 kat fazladır(32). Gebelikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler VTE için risk faktörlerini oluşturmaktadır. Bunlar; genişlemiş uterusu bağlı venöz staz, trombin ürün ve çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin (fibrinopeptid A) düzeyinde artış, faktör VIII yükselmesiyle ilişkili olarak APC cevabının geçici olarak düşmesidir. Gebelikte hiperkoagulabilite gelişimine neden olan fizyolojik değişiklikler arasında ayrıca Faktör V, VIII, XII seviyelerinde artış ve AT III düzeyindeki azalma sayılabilir(3).

Tromboembolik olay riski özellikle prematür eylem veya prematür membran rüptürü nedeniyle zorunlu yatak istirahatinde olanlarda daha yüksektir(45).

Oral Kontraseptif ve Hormon Replasman Tedavileri;

Oral kontraseptif (OKS) kullanımı venöz trombozis riskini yaklaşık 3-7 kat artırmaktadır(27). Bu risk ilaç kullanmaya başladıktan sonraki 4 ay içinde artmakta ve ilacın bırakılmasıyla 3 ay içinde ise ortadan kalkmaktadır. VTE riski östrojen dozuyla yakından ilişkilidir ve 3. jenerasyon progestagenlerde, 1. ve 2. jenerasyon progestagenlere göre daha yüksektir. OKS kullanmayan kişilerle karşılaştırıldığında risk düşük östrojen içeren levonorgestrelde 3.4 kat iken 3.jenerasyon progestagenlerden desogestrel ve gestodenede 7.3 ve 10.2 kat olarak saptanmıştır(46).

Postmenopozal dönemde östrojen hormon replasman tedavisi ile riskin 2-4 kat arttığı belirtilmektedir. Bu risk koroner arter hastalığı olanlarda daha yüksektir. Risk tedavi başlangıcında yüksektir ve hormon replasman tedavisi kesildiğinde ortadan kalkar. İlaç tipinden bağımsız olarak OKS`lerin aktive protein C`ye karşı sensitivitede belirgin azalmanın olduğu, bu azalmanın 3.jenerasyon monofazik OK`lerde 2.jenerasyonlara göre daha fazla olduğu bildirilmektedir(47).

B3. Pulmoner Tromboemboli`de Akciğer`de Gelişen Patofizyolojik Değişiklikler

Venöz yataktan kalkan trombüs akciğere ulaşınca, yani PTE oluşturunca çok ciddi pulmoner ve kardiyak etkilere yol açabilir. Ortaya çıkabilecek fizyolojik ve klinik etkiler şu faktörlere bağlıdır(48);

- 1) Tıkanan pulmoner arter yatağının genişliği,
- 2) Tromboemboli`nin akciğerde oluşturacağı sekonder değişiklikler; Lokal olarak nörohümorale maddelerin salınımı, reseptörler aracılığı ile refleks nöral mekanizmanın işleyerek akciğer ve dolaşıma etkileri,
- 3) Hastanın PTE öncesi kardiyopulmoner durumu ve rezervi.

PTE Sırasında Vasküler Yatakta Oluşan Değişiklikler

Pulmoner vasküler yatağa trombüs yerleşmesini takiben pulmoner vasküler direnç artar. Trombüs üzerine yığılan trombositlerden, hasarlı endotel hücrelerden ve akciğerdeki mast hücrelerinden çeşitli nörohümorale maddeler salınır (Serotonin gibi).

Serotonin

Serotonin vazokonstriktördür. Diğer vazokonstriktör maddelerle (araşidonik asit metabolitleri, peptidolökotrienler, PAF, PDGF) birlikte pulmoner yatakta daralma yaparak hem pulmoner vasküler direncin artmasına katkıda bulunurken, hem de pulmoner yatakta dolaşımı kısararak ventilasyonun devam ettiği alanlarda ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesinin bozulmasına yol açarlar. Bu nörohümorale maddeler aynı zamanda damar duvarlarındaki reseptörleri etkileyerek refleks yolla da vazopazma katkıda bulunur.

Pulmoner Dolaşımdaki Fizyopatolojik Değişiklikler

PTE`den ölüm genellikle ani pulmoner arter basınç yüksekliği ve dolayısı ile yüksek pulmoner vasküler direnç gelişiminin yol açtığı akut sağ ventrikül yetmezliği ile ilişkilidir. Sağ ventrikül yetmezliğini belirleyecek olan iki parametre de, PTE öncesi kalp-akciğer durumu ve tıkanan damar yatağının genişliğidir.

Pulmoner artere yerleşen trombüs, yeterince büyük ise ya da önceden pulmoner hipertansiyon varlığında, sağ ventrikülün önündeki yükü aniden arttırarak sağ ventrikülün

daha yüksek basınç üretmek zorunda kalmasına yol açar. Ancak ventrikülün bu çabasına rağmen pulmoner arteriyel yataktan geçerek pulmoner venlere dökülecek kan miktarı, vasküler direnç artışı nedeniyle azalabilir ve böylece kardiyak output düşebilir(49).

Sağlıklı kişilerde pulmoner arter yatağının %20 civarında tıkanıdığı tromboembolilerde, sağ ventrikül kan atım hacmi (stroke volüm) ve kalp atım hızı artırılarak kardiyak output normale yakın oranda devam ettirilir. Ancak pulmoner arteriyel yatağın %30-40'ının tıkanıdığı hastalarda bu mekanizmalar yeterli olmaz ve hastalarda vasküler direnç artışına bağlı olarak sağ kalpte orta değerlerde basınç artışı olur. Ekokardiyografik olarak sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan pulmoner tromboembolizm olgularında mortalitenin iki-üç kata kadar yükseldiği bildirilmiştir(23).

Pulmoner arteriyel yatağın %50'sinden fazlasının trombüsle aniden tıkanıdığı sağlıklı kişilerde, pulmoner arter ortalama basıncı kolaylıkla 30-40 mmHg'yı geçebilir; oluşan ani pulmoner arter basınç artışı sağ ventrikül dilatasyonuna, kardiyak kan atım hacminde düşmeye ve sistemik hipotansiyon gelişmesine yol açabilir.

PTE sonrası kardiyak kan atım hacmi düşerse, miks venöz karışım artar; miks venöz oksijen içeriğinde azalma olur, dolayısıyla arteriyel-venöz oksijen farkında artma olur.

Sağ-sol odacıklar arasında defekt olan hastalarda venöz karışım ve bunun sonucu olan hipoksemi oldukça derin ve oksijene dirençli hale gelebilir.

PTE sonrası akciğerde ekstrasvasküler sıvı miktarı artar. Bunun üç mekanizmaya bağlı olduğu düşünülmektedir;

- 1) Pulmoner kapillerde gelişen hiperperfüzyon,
- 2) Nörohümorale ve refleks mekanizmalarla tıkanmamış pulmoner arteriyel yatakta gelişen hipertansiyon,
- 3) Endotelyumda hasar sonucu açığa çıkan muhtemel maddeler.

Ekstrasvasküler sıvı artışı özellikle önceden sol kalp yetmezliği olan kişilerde akciğer ödemeyle kolaylıkla yol açabilir.

PTE`de Akciğer`deki Etkilenim

- 1) Tıkanan damar yatağının beslediği akciğer dokusunda perfüzyon kesilip, ventilasyon devam ettiğinden alveoler ölü boşluk alanı doğar,
- 2) Hipokseminin katkıda bulunduğu hiperventilasyon ve alveoler hipokapni gelişir,
- 3) Tıkanan yerin distalindeki alveoler alanda surfaktan yapımı bozulur bu da alveoler kollaps, atelektazi ve alveoler ödeme yol açar,
- 4) Ventilasyon-perfüzyon kayıp alanları yaygın ise akciğerin total diffüzyonunda azalma olabilir.

Şant Gelişimi;

Şant hem ventilasyonun atelektazi ve ödem nedeniyle kaybolduğu alanlarda gelişir, hem de artan pulmoner arteriyel basınç ile önceden var olan pulmoner arteriyel-venöz anastomozların açılması ve işler hale gelmesi ile olur. Daha ileri olgularda foramen ovale bile açılabilir ve şanta katkıda bulunabilir.

Akciğer İnfarktüsü

PTE`nin etkilediği akciğer alanında doku nekrozu veya kaybı gelişirse orada akciğer infarktüsü gelişmiş olur. Akciğer dokusu üç kaynaktan oksijen temin eder; 1) Ventilasyon, 2) Pulmoner dolaşım, 3) Bronşiyal dolaşım.

PTE sırasında ilk iki kaynak durur. Ancak bronşiyal dolaşım sistemik dolaşımdan kan aldığından etkilenen bölgeyi beslemeye devam eder. Ancak bu üç kaynağın da yetersiz olduğu hastalarda akciğer enfarktüsü gelişebilir. Dolayısıyla infarktüs gelişimi önceden kalp-akciğer hastalığı (örneğin Konjestif kalp yetmezliği gibi) olanlarda pulmoner dolaşım dışındaki diğer iki kaynak olan bronşiyal dolaşımın, ventilasyonun veya ikisininde önceden bozuk olduğu hastalarda beklenilmektedir(50).

Rezölüsyon

PTE sonrası yaşayan hastalarda pulmoner artere yerleşen trombüsün rezölüsyonu venlerdeki seyire uyar. Genellikle ilk hafta içinde, ilk 48 saatten itibaren başlayan fibrinolizis ve rekanalizasyon olur. Tam rekanalizasyon 4-8 haftaya uzanır. Rekanalizasyon sırasında damardan kanın geçmesi için tıkanan alanın %20`sinin açılması yeterlidir.

B4. Trombüsün Akciğerdeki Doğal Seyri ve Etkileri

Pulmoner arter dallarının çoğunlukla sistemik venlerden (%90) kaynaklanan trombüs ile ani tıkanması sonucu; dispne, taşipne, taşikardi, göğüs ağrısı şeklinde belirti veren PTE oluşur. PTE ile oluşan akut pulmoner hipertansiyon kor pulmonale tablosu

organizmanın antikoagülan/fibrinolitik aktiviteleri ile ortadan kaldırılmaya çalışılır. PTE'nin yaygınlık ve yoğunluğuna göre başlanan fibrinolitik ve /veya antikoagülan tedavi ile organizmaya yardımcı olunur.

Pulmoner arter dallarındaki trombüslerin tam eritilmesi veya kısmen organize olarak iyileşmesi; semptomların tam olarak geçmesi veya kısmen devam etmesi şeklinde klinik tabloya yansır.

Trombüsün Doğal Seyri

Trombüsün pulmoner artere ulaşarak tam veya kısmi obstrüksiyon yapması sonucu distalde kalan akciğerde respiratuvar ve hemodinamik değişiklikler oluşur. Pulmoner embolinin fizyolojik etkileri üç temel faktöre bağlıdır. Embolize olan pulmoner vasküler yatağın genişliği ve tıkanan damarların büyüklüğü, PTE öncesi hastanın kardiyovasküler durumu, trombüsteki hücrelerden salgılanan serotonin-histamin gibi hormonlar ve hipoksemiye kardiyopulmoner yanıt.

Pulmoner tromboembolinin solunuma etkisi; Akciğerlerde ventile olan ama perfüze edilmeyen alanlar, yani akciğerlerde ölü boşluk artışı şeklinde olmaktadır. Bunu kompanse etmek için organizma taşipne ile dakika ventilasyonunu ve alveoler ventilasyonu artırmaya çalışır. Ancak bu ölü boşluk ventilasyonunda artışa neden olmaktadır.

Ventilasyon/perfüzyon(V/Q) dengesizliği; mikst PvO₂'nin çok düşük olması, hipoventile olan bölgelerde zorunlu perfüzyon nedeniyle hipoksemi, PTE'nin sık saptanan etkileridir. Alveoloarteryel oksijen gradientinde artma; vagal uyarımın artışı sonucu taşipne, hipokapni, trombüsteki trombosit ve mast hücrelerinden serotonin/histamin açığa çıkması sonucu terminal bronşiollerde bronkokonstrüksiyon ve dispne oluşur. Etkilenen akciğer bölgesinde, hipokapni ve alveoler sürfaktan kaybı sonucu atelektazi gelişir. Sürfaktan kaybı perfüzyonun durmasından 3-4 saat sonra başlar, 12-15.saatte en şiddetli hale gelir ve 24-48 saat sonra aşık atelektazi oluşur.

PTE'nin dolaşım sistemine etkisi; Pulmoner arter yatağı kesit alanında daralma ve kan akımına direnç artışı ile olmaktadır. Taşikardi, kardiyak outputta azalma ve hipotansiyon gibi hemodinamik değişikliklerin şiddeti; embolik obstrüksiyonun derecesi ve yaygınlığı, kişinin PTE öncesi kardiyopulmoner statüsüne bağlıdır. Pulmoner arterler oldukça esnektir ve ancak vasküler alanın %50'sinden fazlası tıkanığında pulmoner hipertansiyon (PHT) gelişebilir. Trombüsteki trombositlerden salınan serotonin ve tromboksan vazokonstrüksiyon yaparak PHT'a katkıda bulunur. Sağlıklı kişilerde küçük bir alanda oluşan PTE'nin hemodinamik ve klinik belirtileri saptanamaz veya minimal saptanırken, kardiyopulmoner hastalığı olan kişilerde küçük bir emboli ile bile PHT ve

akut kor pulmonale tablosu oluşabilmektedir. Pulmoner arter hidrostatik basınç artışına bağlı lokalize pulmoner ödem gelişebilir. Emboli sahasında pulmoner arter yolu ile oksijenlenme durmasına rağmen bronşiyal arter ve hava yolları ile devam edeceğinden PTE'li olguların ancak %10'unda pulmoner infarktüs oluşur. Çoğunlukla yaşlı ve/veya kardiyopulmoner hastalığı olan kişilerde; bronşiyal arter ve hava yolu problemlerinde birlikte bulunması nedeniyle hemoraji ve infarktüs meydana gelmektedir. Hemoraji artmış ve genişlemiş bronkopulmoner anastomozlar yoluyla bronşiyal arterlerden olmaktadır. Sol kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) vb. kardiyopulmoner hastalığı olanlarda infarktüs oranı %30'lara kadar çıkmaktadır(51).

Pulmoner arter dalları içerisindeki trombüs organizma tarafından; kan basıncı etkisi ile parçalanarak, eritilerek (fibrinolizis) ve kalan kısmında üstü endotelle kaplanarak (organizasyon) iyileştirilir. Büyük trombüsler başlangıçta mekanik olarak parçalanır. Trombüs; 1.-2.günden başlayıp, 10-14.günde büyük oranda tamamlanan fibrinolizis ve organizasyon ile iyileşir. Tekrarlayan veya çok fazla miktarda olan PTE fibrinolitik sistemi işlemez hale getirebilir. Atelektazi ve infarktüs alanları; tromboze damarların açılması, bronşiyal arter kollateral dolaşımın artışı veya bu bölgede alveoler ventilasyonun artışı ile ortadan kaldırılır. Atelektazi ve ödemli alanlarda tam iyileşme, infarktüslü alanlarda küçük sekel (plate atelektazi, destrükte alan) kalması söz konusudur.

Pulmoner emboli perfüzyonu fazla olan alt akciğer alanlarında (özellikle sağ akciğerde ve posterior segmentlerde) daha sık oluşur. Öncelikle atelektazi ve hafif intra alveoler hemoraji, az bir kısmında hemoraji ve infarkt, septik embolilerde ise likefaksiyon ile kaviteasyon meydana gelir. İnfarkt oluşan akciğer alanında koagülasyon nekrozu ve infarkt sınırında bulunan pnömosit II'lerin ekspektore edilmesi sonucu balgam sitolojik incelemesinde yanlış malignite tanısı konulabilmektedir.

B5. Pulmoner Tromboembolide Klinik

PTE kliniği, sessiz veya çok hafif semptomlardan ani ölümle sonuçlanan masif bir tabloya kadar değişebilir. Oldukça geniş spektrumdaki klinik bulgular nedeniyle hastaların yaklaşık üçte ikisine doğru tanı konulamamakta ve hastalık uzun dönemde %30 gibi yüksek bir mortaliteye neden olmaktadır(13). Hastalara zamanında doğru tanı konulduğunda ise mortalite %10'un altına düşmektedir(53). PTE insidansı yaşla birlikte artarak yedinci dekatta maksimum seviyesine ulaşmaktadır(54). Bu dönemden sonra, muhtemelen hastalar çok yaşlı olduğundan kesin tanıya ulaşmak için daha az çaba gösterilmesi ve dispne ve göğüs ağrısı gibi semptomların yaşlı hastalarda daha az

görülmesi nedeniyle pulmoner emboli oranı azalmaktadır. PTE 50 yaş altındaki erkeklerde bir miktar daha fazla görülürken, 50 yaş üzerinde her iki cinsten eşit oranda görüldüğü kabul edilmektedir(55).

Klinik, vasküler tıkanıklığın şiddeti, sayısı, embolinin yeri, hastanın yaşı ve daha önceden kardiyopulmoner hastalığının bulunup bulunmamasına göre değişiklik gösterebilir. Bu yüzden dispne, göğüs ağrısı gibi semptomlar ve taşipne ve taşikardi gibi bulgular her hastada görülmeyebilir. Ayrıca bu semptom ve bulguların birçok başka hastalıkta da görülebileceği unutulmamalıdır. Semptomlar, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları çoğunlukla nonspesifik olduğundan PTE'ye klinik bulgulara dayanarak tanı koymak güvenilir olmayabilir(56). Bu nedenle hikaye ve fizik muayene ile elde edilen bulguların akciğer grafisi, EKG ve kan gazları gibi öncül laboratuvar yöntemleri ile birlikte değerlendirilmesi önem kazanır. Bu verilerin birlikte yorumlanması klinik olarak pulmoner emboli şüphesini güçlendirir veya başka bir tanıya yönleltebilir. Örneğin, radyolojik olarak pnömotoraks veya akciğer ödemi varlığı veya EKG'de akut infarktüs bulgularının görülmesi pulmoner emboli olasılığını önemli ölçüde azaltır. Buna karşın, inen pulmoner arter dalının genişlemesi, fokal oligemik sahaların görülmesi veya plevra tabanlı, ucu hilusa bakan konsolidasyonun görülmesi pulmoner emboliyle uyumlu radyolojik bulgulardır. Benzer olarak, EKG'de sağ ventrikül yüklenme bulguları, respiratuvar alkalozla birlikte arteriyel hipoksemi bulunması uygun klinik durumlarda PTE şüphesini destekler.

Genel olarak bakıldığında, şiddetli dispne, senkop veya siyanoz hayatı tehdit eden bir embolinin habercisidir. Buna karşın, plöritik bir göğüs ağrısı plevra komşuluğunda distal bir pulmoner arter dalının tıkanığının göstergesi olabilir. Masif ve submasif pulmoner embolili hastalarda göğüs ağrısı, dispne ve taşipne en sık görülen semptom ve bulguları oluşturmaktadır. PTE tanısı ile ilgili en geniş çalışmalardan biri olan PISAPED çalışmasında pulmoner emboli tanısı doğrulananların %96'sında, teyit edilmeyenlerin ise %59'unda ani başlayan dispne, göğüs ağrısı ve bayılma tek başlarına ve birlikte vardır(57). Duyarlılıklarının yüksek olması nedeniyle bu bulguların olmaması pulmoner emboli için %94 oranında negatif prediktif değer taşır.

Pulmoner Embolide Klinik Tablolar

PTE`li hastalar polikliniklere veya acil servislere değişik klinik tablolarla başvurabilirler(58):

- 1.Akut masif pulmoner emboli
- 2.Akut pulmoner enfarktüs ve hemoraji
- 3.İzole dispne tablosu
- 4.Düzelmeyen (kronik) pulmoner emboli

1.Akut Masif Pulmoner Emboli;

Pulmoner vasküler yatağın tıkanma yaygınlığı hastadan hastaya değişebilmektedir. Masif tıkanıklık dolaşım yetmezliğine yol açacak kadar pulmoner damarların tutulması anlamına gelir.Pulmoner arter damar yatağının en az % 50`i tıkanmıştır. Vazopresör ilaç desteği gerektirecek hipotansiyon en önemli bulgudur. Hasta soluk, halsiz, güçsüz ve oligüriktir. Mental durum çoğunlukla bozuktur. Taşipne ve taşikardi en sık görülen bulgulardır. Bu hastaların otopsisinde çoğunlukla ana pulmoner arter ayırımında yerleşmiş büyük bir emboli tespit edilir. Bu hastalarda pulmoner arter yatağının büyük bir bölümü emboliyle tıkanıldığından pulmoner hipertansiyon bulguları dikkat çekicidir. Sol ikinci interkostal aralıkta pulmoner arter vurusu görülebilir ve ikinci kalp sesinin pulmoner komponenti belirginleşebilir. Sağ ventrikül yetmezliği geliştiği durumlarda sağ ventrikül S3 galo ritmi ve triküs pit yetmezliği üfürümü duyulur. Masif PTE`de akciğer grafisinde santral pulmoner arterde genişleme ve pulmoner vaskülaritede azalma, tutulan tarafta artmış radyolusensi ve sağ atrium ve ventrikülde büyüme görülebilir(59). S1Q3T3 paterni önemli bir EKG bulgusudur.

2. Akut Pulmoner İnfarktüs;

Bu tablo genelde ani başlayan plöretik göğüs ağrısı, nefes darlığı, hemoptizi, plevral sürtünme sesi ve çoğu kez plevral effüzyonla kendini belli eden bir tablodur.

PTE hastalarının % 25`inde infarktüse ait bulgular saptanır(60). Çoğu zaman bu durum doku nekrozundan çok hemorajik pulmoner ödeme bağlıdır.

Plevral ağrı sıklıkla kotlara lokalizedir. Fakat infarktüs sahasının lokalizasyonuna göre omuza ve karına doğru yayılabilir.Göğüs ağrısının yeri ve şiddeti nedeniyle myokard infarktüsüyle karışabilir. Plöretik özelliği ve nitrogliserine yanıt vermemesiyle bundan ayırt edilebilir.

Tipik pulmoner enfarktlar plevral yüzeyle komşudur, ucu hilusa bakan konveks şeklinde verdiği radyolojik bulguya “Hampton`s hörgücü” denir.

3. İzole Dispne;

İnfarktüsün görülmediği submasif pulmoner emboliler en sık görülen ve tanısında en çok zorlanılan PTE türüdür. Açıklanamayan dispne, taşipne ve taşikardi en sık rastlanan bulgulardır. Dispneye endişe ve substernal baskı hissi eşlik edebilir. Dispne bazı hastalarda günlerce sürebilir. Pulmoner damar yatağının %30'undan fazlasının tıkanıldığı durumlarda dispne şiddetli ve devamlıdır.

Akciğer grafisi çoğunlukla normaldir. Ancak bazen PTE'ye spesifik olmasalar da tek taraflı diafragma yüksekliği, akciğer bazallerinde diafragmaya paralel lineer atelektaziler (Fleischner çizgileri) veya akciğer alanlarında avasküler bölgeler (Westermarck işareti) saptanabilir.

4. Düzelmeyen (Kronik) PTE;

Bazen PTE, trombüsün rezolüsyona uğramayarak organize olması ve pulmoner yatağın önemli bir kısmının tıkanmasıyla sonuçlanabilir. Bu hastaların çoğunda embolik öykü yoktur, önceki PTE atakları tanı almamıştır.

Başlangıçta eforla gelen, sonraları istirahatte de oluşan dispne ön plandaki şikayettir. Hastada pulmoner hipertansiyon (PHT) ve kor pulmonale dışında bir bulgu saptanamaz. Sintigrafi çoğunlukla yüksek olasılıklı sonuç verir.

PTE'de Prognostik Faktörler;

Pulmoner embolizm prognozunun belirlenmesinde, sintigrafide perfüze olmayan alanın genişliği ve ekokardiyografide sağ ventriküler hipokinezinin varlığı araştırılır(23).

PTE'de bazı kötü prognostik faktörler bildirilmiştir(10):

1. Majör Embolizm (Kardiypulmoner rezerve bağlı olarak tutulumdan bağımsız olarak kliniğin kötü olması)
2. Malignite
3. Konjestif kalp yetmezliği
4. DVT (önceden oluşmuş olan veya halen varolan)

Derin Ven Trombozunun Klinik Görünümü

Pulmoner tromboembolizmde ana nedenin özellikle alt ekstremitte derin venlerinin trombusları olmasına karşılık PTE gelişen hastaların %50 sinden fazlasında embolinin kaynağı klinik olarak saptanamamaktadır.

Pulmoner emboli ve derin ven trombozu (DVT) aynı patolojik olayın parçaları olarak düşünülmektedir. PTE'nin anjiyografik olarak doğrulandığı hastaların %50 ile 70'inde DVT tespit edilmiştir. DVT çoğunlukla baldırdaki derin venlerden başlar; olay sadece burada sınırlı kaldığında PTE meydana gelmesi için düşük risk taşır. Ancak DVT buradan

proksimal venöz sisteme ilerleyerek hayatı tehdit eden bir bozukluğa yol açabilir. Hastaların çoğunda trombüs akciğere pelvik veya bacakdaki derin venlerden gelmektedir. Ancak bazen trombüsün kaynağı subklavyen ven, aksiller ven veya sağ kalp olabilir. Bu nedenle, hastalarda pulmoner embolinin kaynağını tespit etmek için ekstremité muayenesi son derece önem kazanmaktadır. DVT olan hastalarda en sık görülen semptom ve bulgular arasında bacakta ağrı, şişlik (çoğunlukla tek taraflı), bacakta ısı artışı, renk değişikliği, eritem, gastroknemius kasının üzerine basıldığında veya ayak dorsofleksiyona getirildiğinde ağrı duyulması (Homans belirtisi), trombüsün palpasyonda tespit edilmesi ve siyanoz yer almaktadır. Kollateral dolaşımın artması nedeniyle bazen yüzeysel venler geniş olarak izlenebilir ve kollateraller görülebilir. Klinik semptom ve belirtiler DVT gelişen olguların %50'sinden azında bulunurlar. Aynı zamanda bu bulguların duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olup, bacak travması, selülit, obstrüktif lenfadenopati, yüzeysel ven trombozu ve postflebitik sendrom gibi başka hastalık süreçleri sonunda da görülebileceği unutulmamalıdır(23).

DVT'nin ayırıcı tanısında en çok düşünülmesi gereken hastalıklar arasında kas yorgunluğu, bacakdaki burkulmalar, paralitik ekstremitéde şişlik, venöz reflü, kas yırtığı ve baker kisti yer almaktadır.

B6. Klinik Olasılık Skorlama Sistemleri

Pulmoner Tromboemboli Tanısında Şüphelinin Yeri

PTE sık görülen, öldürücü ve büyük oranda tanı konulamayan bir hastalıktır. Otopside tanı konulan hastaların ölmeden önce üçte birinden azının tanısı konulabilmiştir(7). Bu durum gelişmiş nükleer ve radyolojik tetkiklerin tanı koymadaki üstün başarıları düşünüldüğünde daha çarpıcı olmaktadır. Bu paradoks hastaların çoğunda pulmoner emboliden şüphe edilmediğinden uygun tanısal yöntemlere baş vurulmamasıyla açıklanabilir. İlk klinik şüphe akciğer ve kalp sorunlarıyla başvuran hastalarda PTE tanısını koyma oranını artıracağından son derece önemlidir. Altta yatan başka kardiyopulmoner problemi olmayan pulmoner embolili hastalarda dispne, taşipne veya göğüs ağrısı %97 oranında görülmektedir(18). Bununla birlikte, başka bir çalışmada dispne ve göğüs ağrısı görülen hastaların yarıya yakınında yapılan tetkikler PTE'yi ekarte etmiştir(52). Bu durum klinik bulguların sensitivitesinin yüksek fakat spesifitesinin düşük olduğunu göstermektedir. Tanısal spesifikliğı artırmak için, hastaya sintigrafi veya anjiografi gibi ileri tetkikleri uygulamadan önce basit incelemeler yardımcı olabilir. Örneğin, pnömotoraks, ARDS veya kardiyojenik pulmoner ödem düşündüren bir akciğer filmi ve

EKG`de miyokard enfarktüsü veya perikardit bulgularının görülmesi pulmoner emboliden şüphelenilen hastaların bir kısmının ekarte edilmesine yardımcı olur. Yine non-invaziv bir test olan D-Dimerin normal olması da pulmoner emboliyi büyük olasılıkla ekarte ettirir(61).

PTE tanısında klinik şüpheden sonra ilk yapılması önerilen(10) her hastanın klinik bulguları ve risk faktörleri göz önünde bulundurularak hastaları olası PTE risklerine göre sınıflamaktır. Bu bölümde çeşitli araştırmacılar tarafından geliştirilen değişik klinik olasılık skrolama sistemlerini aktaracağız (Tablo 4-7).

Tablo 4. HYERS klinik skrolama sistemi(56) :

DÜŞÜK KLİNİK OLASILIK	1-Risk faktörü yok 2-Başka bir nedene bağlanabilen akut nefes darlığı, takipne, plöretik göğüs ağrısı 3-Başka bir nedene bağlanabilen radyoloji, kan gazı anormalliği
ORTA KLİNİK OLASILIK	Yüksek ve düşük olasılık kriterlerine uymayan
YÜKSEK KLİNİK OLASILIK	1-Risk faktörü var 2-Nedeni açıklanamıyan akut nefes darlığı, takipne, plöretik göğüs ağrısı 3-Nedeni açıklanamıyan radyolojik bulgu, AKG anormalliği

Tablo5. WİCKİ klinik skrolama sistemi(62) :

Parametreler	Puan
Geçirilmiş PTE / DVT öyküsü	+ 2
Nabız > 100 / dakika	+1
Yakında operasyon öyküsü	+3
Yaş 60-79 arası	+1
Yaş ≥ 80	+2
PaCO ₂ < 35 mmHg	+2
PaCO ₂ 35-39 mmHg arası	+1
PaO ₂ < 49 mmHg	+4
PaO ₂ 49-59 mmHg	+3
PaO ₂ 60-71 mmHg	+2
PaO ₂ 72-82 mmHg	+1
Akciğer grafisinde bant atelektaziler	+1
Akciğer grafisinde diyafragma elevasyonu	+1
KLİNİK OLASILIK	
Düşük olasılık	0-4
Orta olasılık	5-8
Yüksek olasılık	≥ 9

Tablo 6 . WELLS klinik skrolama sistemi(63) :

Parametreler	Puan
Geçirilmiş PTE / DVT öyküsü	+ 1.5
Nabız sayısı > 100 / dakika	+1.5
Operasyon/immobilizasyon	+1.5
DVT klinik bulguları	+3
Alternatif tanı olasılığı PTE olasılığından düşük	+3
Hemoptizi	+1
Malignite	+1
KLİNİK OLASILIK	
Düşük olasılık	0-4
Orta olasılık	5-8
Yüksek olasılık	≥ 9

Tablo 7. MİNİATİ klinik skrolama sistemi(57,64) :

YÜKSEK KLİNİK OLASILIK	1- Başka bir nedenle açıklanamayan üç semptomdan birinin olması: Ani başlayan dispne, göğüs ağrısı, senkop 2- Şu bulgularadan en az ikisinin olması: Sağ kalp yüklenmesine ait EKG bulgusu, Radyolojik olarak oligemi, hiler arter ampütasyonu veya infarktüsle uyumlu pulmoner konsolidasyon.
ORTA KLİNİK OLASILIK	Üç semptomdan birinin olması ama buna eşlik eden EKG veya radyolojik bulgunun olmaması
DÜŞÜK KLİNİK OLASILIK	Üç bulgudan herhangi birinin olmaması ya da bu bulguları açıklayabilecek KOAH, pnömoni, akciğer ödemi, akut miyokard infarktüsü, pnömotoraks gibi başka bir tanıya ait bulgularında olması.

Kliniğimizde PTE tanısıal yaklaşımda rutin olarak Hyers klinik olasılık skrolama sistemini kullanmaktayız.

B7. Pulmoner Tromboembolizm; Tanı

Günümüzde nispeten gelişmiş imkanlara rağmen pulmoner embolinin kesin tanısının ortaya konulması zor kalmaya devam etmekte olup, klinik görüntü en çok taklit ettiği veya eşlik ettiği kardiyovasküler hastalıklarla karışır. Abartılı tanı, yetersiz tanı kadar olasıdır. Bu nedenle özellikle risk faktörleri ve hastalığın değişik klinik özellikleri akılda tutularak, dikkatli ve bilinçli olarak alınan hikaye ve takiben yapılan fizik muayene tanının temelini teşkil eder.

Dispne, takipne, taşikardi, göğüs ağrısı gibi sık rastlanan semptomların ve fizik muayene bulgularının sadece bu hastalığa özgü olmaması, DVT klinik bulgularının da hastaların en fazla %50'sinde var olabileceği bilindiğinde; özellikle submasif embolilerde yalnızca klinik bulguların kullanılmasının doğru tanı ve uygun tedavi kararı için ciddi yanılgılara neden olması şaşırtıcı değildir. Hipotansiyonun eşlik ettiği masif embolizm olgularında bile aorta diseksiyonu, perikard tamponadı ve miyokard infarktüsü gibi tabloları klinik bulgular ile ayırtetmek çok zor olmaktadır(23).

Günümüzde noninvaziv tanı yöntemlerinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Özellikle ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi, derin ven trombozuna yönelik incelemeler, bilgisayarlı tomografik yöntemler, D-dimer tayini ve ekokardiyografik incelemeler yanında uygun tanı algoritmalarının kullanılması invaziv tanı yöntemlerine olan ihtiyacı belirgin olarak azaltmıştır. Son yıllarda transözafageal ekokardiyografi ile yapılan çalışmalar sonunda, acil poliklinikler ve yoğun bakım ünitelerinde şok tablosu ile başvuran hastaların ayırıcı tanısı ve erken tedavilerinde yeni gelişmeler sağlanmıştır(23).

Hastanede yatan ve ek hastalığı bulunan kişilerde D-dimer testinin güvenilirliği azalmaktadır. Özellikle kronik kardiyopulmoner hastalığı bulunan yaşlı hastalarda perfüzyon sintigrafisi yerine mutlaka ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi kullanılmalıdır. Bu hastalarda klinik olanakları elveriyor ise, sintigrafi yerine kontrastlı spiral BT çekilmesi tercih edilmelidir. Yaşlı ve altta yatan ağır ek hastalığı bulunan PTE şüpheli hastalarda klinik skorlamanın prediktif değeri azalmaktadır. Bu hastalarda kompresyon ultrasonografisinin negatifliğinde seri ultrasonografik inceleme yapılmaya çalışılmalıdır. Ciddi hipoksemi durumunda mutlaka ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır(23).

PTE'de Tanı Metotları

BTS 2003 Guidelines'ına göre görüntüleme masif PTE'de ilk 1 saat içinde, nonmasif PTE'de ise ideal olarak ilk 24 saat içinde yapılmalıdır(10).

Akciğer Grafisi:

Durumu kritik bir hastada yeterli kalitede akciğer filmi elde edilmesi çoğu kez zordur. Bu nedenle pulmoner embolili hastalarda elde edilen grafiler, öncelikle dispne ve göğüs ağrısı yapan diğer belirgin bozuklukların ayırt edilmesinde yararlıdır. Pulmoner embolide akciğer grafisinin hastaların yaklaşık %30`nda normal olduğu bilinmektedir(65). Akut hipoksemi ile karşımıza gelen ve bronş obstrüksiyonu saptanmayan bir hastada akciğer grafisi normal bulunduğunda, ilk olarak PTE olasılığı düşünülmelidir. Anormal bulgular görüldüğünde ise bunlardan hiçbirisi PTE için patognomonik değildir.

Akut pulmoner embolide akciğer grafileri sıklıkla anormal olduğu halde, anormallikler hemen daima nonspesifiktir. Çoğu durumlarda akciğer grafisi kesin pulmoner emboli tanısı koymak veya onu ekarte etmek için kullanılamaz. Klinik olarak şüphe edilip, anjiyografik olarak kanıtlanmış durumlarda bile vakaların yaklaşık %12`sinde direkt grafiler normal bulunmuştur(66).

Enfarktüs veya hemoraji oluşmamış tromboembolide görülen radyolojik bulgular damar boyutlarındaki değişiklikler, akciğer volümünde azalma ve kardiyak değişiklikler şeklinde özetlenebilir.

Periferik oligemi (Westermarck işareti), oldukça geniş lobar veya segmenter arterin oklüzyonundan dolayı (lokal oligemi) veya yaygın küçük damarların tutulumu sonucu (genel) oluşabilir. Küçük arterlerin yaygın tutulumu sonucu görülen yaygın oligemiye hemen daima ana pulmoner arter genişlemesi, kor pulmonale, pulmoner hipertansiyon, vena kava superior ve vena azigos genişlemeleri eşlik eder. PTE tanısında oligeminin sensitivitesi %14, spesifitesi %92 olarak saptanmıştır.

Ana pulmoner arter genişlemesi (Fleischner işareti), PTE tanısında yardımcı bir bulgudur. Bu bulgu daha çok seri filmlerle saptanabilir. Ön arka grafilerde kalp tarafından gölgelendiğinden, sol interlobar arterdeki değişikliklerin görülmesi zordur. Genişlemiş sağ descending pulmoner arter görüntüsünün de pulmoner embolizmde bir radyolojik bulgu (Palla işareti) olabileceği bildirilmiştir.

Santral pulmoner arterlerin masif tıkanmalarında aynı tarafta hiperluseksi ile birlikte etkilenmeyen karşı taraf pulmoner arterlerinde genişleme, sağ ventrikül ve atriumda genişleme görülebilir. Bazen etkilenen taraftaki pulmoner arter, pıhtının sınırına uygun olarak aniden düzgün bir hat ile kesintiye uğrar.

PTE`ye bağlı alt loblardaki volüm kaybı, radyolojik olarak diyafragma yükselmesi, major fissürün alta inmesi veya ikisinin birlikte bulunması şeklinde kendini gösterir. Volüm kaybının önemli nedeni infarktüstür, diğer yaygın neden ise atelektazilerdir. Bir

çalışmada lineer atelektazilerin görülme sıklığı %22 olarak rapor edilmiştir(67). Bu bölgeler kaba görünümlü horizontal, 1-3 mm kalınlıkta , santimetrelerce boylarda ve plevraya dayalı şekilde olup, alt zonlarda yer alırlar.

Kardiyak değişikliklerden akut pulmoner hipertansiyona bağlı tipik değişiklikler %12 kadarında bildirilmiştir(68). Çoğu kez pulmoner arteriel sistemi yeteri kadar kapattığında, yaygın periferel embolilerde ve bazen de masif santral embolilerde oluşur. Sağ ventrikül büyümesine bağlı kardiyak ve ana pulmoner arterde genişleme ve ekseri damar devamlılığında ani incelmeler veya kesilmeler dikkati çeker.

Enfarktüs veya hemoraji oluşmuş PTE`de radyolojik değişiklikler volüm kaybı ile birlikte olan konsolidasyon sahalarını içerir. Pulmoner enfarktüsün erken döneminde pulmoner opasiteler iyi belirmezler. Embolik atakla, opasitenin oluşumu arasındaki süre 10-12 saatten günlere kadar değişir. En yaygın sağ alt lob bazalinde, çoğu kez de kostofrenik sulkusta yerleşmiştir. Vakaların çoğunda bir veya iki segment tutulmuştur. Ancak nadiren bir lobun tamamı veya büyük kısmı da tutulabilir.

Pulmoner enfarktüsün şekli ekseri ucu kesilmiş koniye benzer. Bu görüntüye “Hampton hörgücü” denilmektedir. Hampton hörgücü akciğerin periferinde, kama şeklinde, tabanı plevraya bitişik, tepesi yuvarlak, konveks ve hilusa doğrudur. Konsolide sahanın büyüklüğü hastadan hastaya, multipl enfarktlı hastalarda da sahadan sahaya değişir. Genellikle 3-4 cm çaplı iken, 10 cm ye de ulaşabilirler. Emboli sadece hemoraji ve ödeme bağlı ise, rezolüsyon 4-7 gün sürer. Nekroz gelişmişse bu süre ortalama 20 günü bulmaktadır. Enfarktların yarısı tam iyileşme gösterirken, diğer yarısında lineer skarlar, plörodiyafragmatik adezyonlar ve lokalize plevra kalınlaşmaları kalır.

PTE’li olgularda plevral effüzyonun %30-50’inde oluştuğu bildirilmiştir(70,72). Daha çok infarktüs veya hemorajisi olan hastalarda görülmekle birlikte parankim konsolidasyonu olmayan hastalarda da oluşabilir(69). Sıvının miktarı azdır, fakat fazla da olabilir.Çoğu kez tek taraflıdır.

Pnömotoraks infarktüsülü PTE’nin nadir görülen bir komplikasyonudur. Daha çok pozitif basınçlı ventilatör uygulamaları veya infarktüs enfekte olduğunda oluşmaktadır.

Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi;

Günümüzde spiral CT’nin giderek daha fazla kullanılır hale gelmesine rağmen, V/Q sintigrafileri şüpheli pulmoner tromboemboli tanısında temel rol oynamaktadır. Non-invaziv ve emniyetli olup, güvenilirliği klinik çalışmalarla kanıtlanmış bir yöntemdir. Pulmoner emboli dışında bir çok duruma ventilasyon bozukluğu eşlik eder. Ventilasyon

sintigrafisinin çekilemediği durumlarda yalnızca perfüzyon sintigrafisi çekilerek akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilir.

Perfüzyon sintigrafisi, ekseri technetium(Tc) 99m ile işaretli human albumin makroagregatların intravenöz enjeksiyonunu takiben akciğerlerin geniş bir gama kamera ile izlenmesi şeklinde elde olunur. 3 mm ve daha büyük damarların kontrolünde duyarlıdır. Bu nedenle pulmoner emboli düşünülen bir hastada tetkikin normal oluşu pratik olarak tanıyı ekarte ettirir(70). Ventilasyon sintigrafisi ise Xenon 133 ile işaretli hava veya technetium aerosollerinin inhale ettirilmesi ile yapılır. Yüksek olasılıklı sonuçlar pulmoner anjiyografiler ile % 92 oranında uyum gösterir. Pratik olarak perfüzyon sintigrafisi normal veya yüksek olasılıklı değişiklikler içeriyorsa ve akciğer filmi normale ventilasyon sintigrafisine gerek yoktur. Orta ve düşük olasılıkta ise özellikle klinik korelasyon önemlidir. Düşük ve orta olasılıklı sintigrafi sonuçları ile birlikte klinik durum telkin ediyorsa, pulmoner emboli tanısı için incelemeler özenle sürdürülmelidir. Normal perfüzyon sintigrafisinin negatif prediktif değeri %99 civarındadır. Normale yakın sintigrafisi olan emboli şüpheli kişilerde çok az oranda ve düşük şiddette PTE saptanmaktadır(23).

Sintigrafi sonuçları ilk olarak 1990'da yayımlanan ve 1995 yılında modifiye edilen PIOPED kriterlerine göre değerlendirilir(71,72). Buna göre:

A. Yüksek Olasılık ;

- 1- ≥ 2 büyük mismatch perfüzyon defekti
(Bir segmentin %75'inin üzerindeki defekt => büyük defekt)
- 2- ≥ 2 orta + 1 büyük mismatch perfüzyon defekt
(Bir segmentin % 25-75'i arasındaki defekt => orta defekt)
- 3- ≥ 4 orta mismatch perfüzyon defekti.

B. Orta Olasılık ;

- 1- Düşük ya da yüksek olasılık kategorilerine girmeyen durumlar
- 2- Düşük ya da yüksek olasılıklı olarak değerlendirilmede zorluk çekilen durumlar.

C. Düşük Olasılık ;

- 1- Nonsegmental perfüzyon defektleri (örn: kardiyomegali, genişlemiş aorta, genişlemiş hilus, diafragma yüksekliği)
- 2- Tek orta mismatch perfüzyon defekti
- 3- Akciğer grafisindeki anomaliden daha büyük her türlü perfüzyon defekti.
- 4- Akciğer grafisi normalken her sayıdaki küçük perfüzyon defektleri
(Bir segmentin <%25 defekt => küçük defekt)

D. Normal Sonuç:

Perfüzyon defekti yoksa veya akciğer grafisinde görülen akciğer alanları perfüzyon sintigrafisinde de tam olarak seçilebiliyorsa.

Sintigrafinin değerli olmadığı bazı durumlar söz konusudur(10);

- 1- O anda bulunan semptomatik kardiyopulmoner hastalık, akut/kronik havayolu hastalığı
- 2- İntrapulmoner lezyonlar (PAAC'de saptanabilen)
- 3- Yaşlılar

İzotop akciğer scanningi aşağıdaki durumlarda başlangıç yöntemi olarak önerilmiştir(10):

1. Kolaylıkla sağlanabiliyorsa,
2. Akciğer radyolojisi normalse,
3. Kardiyopulmoner hastalıkla ilgili semptomlar yoksa,
4. Standardize tanımlama kriterleri kullanılıyorsa

Spiral Bilgisayarlı Tomografi(BT):

Spiral CT pulmoner arteriyel sistem içindeki emboliyi gösterebilmektedir. Noniyonik radyokontrast materyalin hızla intravenöz enjeksiyonunu takiben çok kısa zaman içinde kesitler elde edilir. Pulmoner emboliler damar içinde opak kanla çevrili defektler veya tam dolma defektleri şeklinde görülür. Akut PTE de kontrastla dolu lümende parsiyel yada komplet dolma defekti izlenir. Kronik PTE de okluze damarda ani kesilme izlenir. Rekanalize damarda, damara dik kesitte web ya da bant şeklinde arter lümenine paralel kesitte inkomplet rekanalizasyon, arter duvarında kalınlaşma ve intimada düzensizlik izlenir.

Spiral BT ile akciğer parankimal ve plevral anormallikler de değerlendirilir. Plevraya dayanan konsolidasyon alanı yada lineer bantlar ve dilate santral yada segmental arterler PTE ile ilişkili bulunmuştur.

Spiral BT en fazla ana, lobar ve segmental gibi geniş pulmoner arterlerdeki embolilerin gösterilmesinde değerlidir. Başlangıçta pulmoner anjiyografi kadar altın standart olacağı düşünülmüşse de, çalışmalar sensitivite ve spesifitesinin daha düşük olduğunu göstermiştir(73). Yöntemin lobar ve segmenter emboliler için duyarlılığı çok sayıdaki çalışmalarda %64-100 (ortalama %95.5), özgülüğü %89-100 (ortalama %97.6) olarak bildirilmiştir(23). Subsegmenter ve daha periferik embolilerde duyarlılığı %36'ya kadar düşmektedir. Spiral BT anjiyografinin normal bulunması izole subsegmental pulmoner emboliyi ekarte edememektedir.

Bu yöntemin bir avantajı da aynı seansta pelvik ve bacak damarlarının da görüntülenebilmesidir. Bundan başka ekokardiyografide olduğu gibi, masif PTE'si olan hastalarda, sağ boşlukların sol boşluklar aleyhine büyümesi, interventriküler septumun sola deviasyonu ve bu bulguların trombolitik tedaviden sonra geriye dönmesi şeklinde çok yararlı bilgiler verebilmektedir(74).

CTPA'nın sintigrafiye göre bazı üstün yanları mevcuttur(10):

1. Daha hızlı,
2. Diğer görüntüleme yöntemlerine nadiren ihtiyaç duyulur,
3. PTE ekarte edildiğinde doğru tanıya ulaşmada yardımcıdır,
4. Bir çok hastanede ulaşılabilir

Bazı kaynaklarca CTPA nonmasif PTE'de başlangıç görüntüleme metodu olarak önerilmekte ve iyi kalitede negatif sonuçlu CTPA'lı hastalarda ileri araştırma ve tedavi önerilmemektedir(10).

Çok dedektörlü tarayıcılar çok hızlı taramaya olanak sağlar. Hızlı tarama tek nefes tutumunda geniş bir anatomik alanın taranabilmesine olanak sağlar. Daha hızlı tarama kontrast madde miktarında azalma ve kontrast verme hızında artışa yol açmıştır. Çok dedektörlü tarayıcılarla çekim hızlı görüntü oluşturulması ve akciğer hastalığı olsa bile yüksek negatif prediktif değer olması nedeni ile değerlidir.

Bilgisayarlı tomografiyle anjiyografi klasik anjiyografiden farklı olarak tıkalı arterin distalini de gösterebilir.

Günümüzde olanağı bulunan birçok klinikte özellikle acil polikliniklerde, serviste yatan yaşlı altta kronik kardiyopulmoner hastalığı bulunanlarda ve yoğun bakım ünitelerinde spiral BT, V/Q sintigrafisinin yerine kullanılmaya başlanmıştır. Gelişen teknolojiler sonucu multidedektör BT cihazları, multislice görüntüleme ve rekonstrüksiyon teknikleri sayesinde, subsegment ve periferindeki damarların görüntülenme düzeyi giderek artmaktadır. Son yıllarda spiral BT çekimleri sırasında alt ekstremitte proksimal venlerini görüntülemek amacıyla incelemeye aynı seansta venöz faz çekimleri de eklenerek VTE tanı olanağı daha da arttırılmıştır. Multidedektör spiral BT'ye venöz fazın eklendiği PIOPED II çalışmasında bu yöntemin duyarlılığı %90, özgüllüğü ise %95 bulunmuştur(23).

Pulmoner Anjiyografi:

Bu yöntemin sensitivitesi ve spesifitesi %98'leri bulmaktadır(75). Bu nedenle pulmoner emboli tanısında altın standart özelliği taşır. Pulmoner arter dallanmasını baştan başa gösterir. Pozitif bulgular, bir damarın görüntüsünün aniden kesilmesi ve intraluminal

dolma defekti şeklindedir. Hızlı film değiştirme teknikleri, DSA (digital subtraction angiography), pigtail kateter ve daha güvenli kontrast maddelerin kullanımı gibi gelişmeler, yöntemin olumsuzluklarını azaltmıştır ve uygulanmasını nispeten güvenli hale getirmiştir. Ancak endikasyonları noninvaziv testlerden sonuç elde edilememesine, hastanın klinik durumuna ve kesin tanı gereğine bağlıdır.

Değerlendiriciler arasında uyum oranları konusunda yapılan çalışmalarda PTE tanısı ve tedavi kararı için fikir birliği %92 civarında iken, PTE'nin dışlanması konusunda %87 bulunmuştur. Günümüzde noninvaziv incelemeler ve klinik skorlama ile bu incelemeye gereksinim %20'nin altına inmiştir(23).

Kontraendikasyonları iyotlu ajanlara karşı alerji, renal fonksiyon bozukluğu, sol dal bloğu, ağır kalp yetmezliği ve şiddetli trombositopenidir. Pulmoner hipertansiyon da pulmoner anjiyografi riskini artırabilir.

Elektrokardiyografi:

Elektrokardiyografi(EKG) kendi başına ne PTE tanısı koydurabilir, ne de bu tanıyı ekarte ettirebilir. Daha çok ayırıcı tanıda, akut miyokard enfarktüsü, perikardit gibi alternatif durumların tanınmasında yararlıdır. Bulgular sinüs taşikardisi, T dalgası değişiklikleri, ST segmenti anormallikleri ve sağ ve sol aks deviasyonu şeklinde nonspesifiktir(67).

Küçük periferik PTE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir. Daha büyük pulmoner embolizmde en sık rastlanan EKG bulguları nonspesifik ST-T dalga değişiklikleridir. DII, DIII ve aVF'de büyük p dalgaları, sağ ventrikül yüklenme bulguları ve akut kor pulmonale ile ilgili olarak D2'de S1Q3T3 paterni daha çok masif embolizmde gözlenir. Submasif PTE'li hastaların ¼'ünde EKG normaldir.

PTE'nin sonucu olarak akut kor pulmonale geliştiğinde p-pulmonale görünümü, sağ aks deviasyonu, sağ dal bloğu veya klasik S1Q3T3 paterni saptanabilir. Bu bulguların hepsi de seyrek oluşur ve PTE'den başka durumlarda da görülebilir.

Ekokardiyografi(ECHO):

Çoğu kez sintigrafi ve pulmoner arteriyografilerden daha çabuk uygulanabilen ekokardiyografi, hemodinamik açıdan önemli olan pulmoner embolizmi destekleyen sağ ventrikül çap ve fonksiyonlarındaki değişiklikleri gösterebilir. Ekokardiyografi transtorasik ve transözofageal olarak yapılmaktadır. Tolere edilmesi daha zor olan transözofageal ekokardiyografi ile sol ana pulmoner arter dalı görüntülenebilir. Ancak pulmoner emboliden şüphe edilen hastalarda çoğu kez birlikte kardiyopulmoner hastalık bulunduğu için bu bulgular pulmoner emboli bulgusu olarak yorumlanamazlar. Fakat pulmoner

emboli tanısı konulmuş bir hastada sağ ventrikül hipertrofisi ve diskineziyle birlikte interventriküler septumun sola kayışının tespiti, masif PTE tanısı ve dolayısıyla tedavisinde büyük önem taşır(76). Bu kritik durumun aydınlatılmasının yanında miyokard enfarktüsü, aorta diseksiyonu veya perikard tamponadı gibi pulmoner emboliyi taklit edebilen durumların tanınmasında da çok yararlıdır. BTS 2003 Guideines'ına göre CTPA veya ECHO masif PTE'nin tanısını güvenle sağlayacağını bildirmektedir(10).

Arteriyel Kan Gazları:

Pulmoner embolide rastlanan arteriyel kan gazları(AKG) anormallikleri, respiratuar alkaloz ve hipoksemi ile birlikte alveolo arteriyel PO₂ farkının (A-a gradienti) artmasıdır. Bununla birlikte arteriyel Ph, PaO₂ ve A-a gradienti sıklıkla ya normaldir veya minimal değişiklikler gösterir. Arteriyel hipokseminin derecesindeki değişkenliğin iki önemli klinik anlamı vardır;

- 1-) Normal arteriyel PaO₂ veya A-a gradienti pulmoner emboli tanısını ekarte ettirmez,
- 2-) Tromboembolizmden şüphe edilen bir hastada belirgin diğer bir neden olmaksızın hipoksemi bulunması pulmoner tromboemboli için daha fazla incelenmelidir.

Hastaların %10-25'inde arter kan gazları ve gradiyent normal bulunmaktadır. Nedeni açıklanamayan hipoksemi ve normo/hipokapni saptandığında PTE yönünden daha ileri araştırmalar yapılmalıdır. Arter kan gazlarından ayrıca pulmoner embolinin şiddetini belirlemede ve tedaviye cevabı izlemede yararlanılır(23).

Plazma D-Dimer Düzeyleri:

Bir spesifik fibrin yıkım ürünü olan D-Dimer düzeyleri DVT ve PTE'li hastalarda artmıştır. Bununla birlikte yüksek düzey tek başına tanıyı kanıtlamaz. Miyokard enfarktüsü, felç, sepsis, malignensi, karaciğer-kalp-böbrek yetmezliği, kanser, ileri yaş, enfeksiyonlar (pnömoni), inflamasyon (artrit, sellülit), hospitalizasyon, DİC, yakında geçirilmiş cerrahi girişim veya travma gibi rahatsızlıklar ve gebelik de düzeyi artıran nedenler arasındadır(10,77). Piyasada ELİSA ve lateks aglütinasyon yöntemleri ile çalışılan bir çok ticari kitler bulunmaktadır. Genel olarak ELİSA yöntemi daha duyarlı sonuçlar verir. Testin sensitivitesi yüksek fakat spesifitesi düşük olduğundan, günümüzde en fazla kabul gören görüş, normal değerlerin mevcudiyetinde pulmoner embolizmin dışlanabileceği şeklindedir(78). Yüksek venöz tromboemboli prevalansının bulunduğu hastalarda (kanser, yoğun bakım hastası vs.) negatif D-dimer tek başına ekarte ettiremez (bu durumlarda negatif prediktif değer düşüktür: < %80). Sonuç olarak bu testlerin hastanede yatmakta iken pulmoner embolizm şüphesi gelişenlerde ve altta yatan hastalığı bulunan yaşlılarda tanıya katkısı daha azdır. Buna karşılık yüksek değerler tek başına tanı

koydurucu değildir.BTS 2003 Guidelines’ındaki tanısal algoritmada Simpli-Red yönteminde sadece düşük klinik olasılıklı hastalarda negatif sonucun anlamlı kabul edildiği, Vidas(ELİSA) ve MDA yöntemleriyle ölçüm yapılmışsa hem düşük hem de orta klinik olasılıklı hastalarda negatif sonuç anlamlı kabul edilip PTE tanısından uzaklaşmakta ve diğer tanıların araştırılması önerilmektedir(10).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda yüksek D-Dimer düzeyi ile PTE sıklığı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir(79). Bazı çalışmalarda D-Dimer düzeyi ile tedavi sonrası rekürrens oranı(80,81) ve pulmoner vasküler yataktaki obstrüksiyonun yaygınlığı ve şiddeti (82) arasında korelasyon olduğu saptanmıştır.

Pulmoner Tromboemboli Ayırıcı Tanısı

Pulmoner tromboembolinin kesin tanısını koymak her zaman kolay olmayabilir ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken oldukça fazla sayıda hastalık vardır(83);

1. Miyokard infarktüsü
2. Pnömoni veya bronşit
3. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut alevlenmesi
4. Aort diseksiyonu
5. Pnömotoraks
6. Konjestif kalp yetmezliği
7. Kardiyomyopati(global)
8. Primer pulmoner hipertansiyon
9. Bronşiyal astma
10. Perikardit, perikard tamponadı
11. İntratorasik kanser
12. Kaburga kırığı
13. Kostokondrit
14. Kas-iskelet sistemiyle ilişkili ağrı
15. Anksiyete

Derin Ven Trombozu Tanısı

Derin ven trombozunun(DVT) tanısında kullanılan objektif testler; B-mode ultrasonografi (genellikle renkli Doppler akımı ile), impedans pletismografisi ve venografidir. Son zamanlarda manyetik rezonans (MR) görüntüleme yönteminin de bu konuda kullanılabilirliği hakkında veriler yayınlanmaktadır. DVT’nin tanı ve takibinde değeri kanıtlanmış tek laboratuvar testi ise D-Dimer düzeylerinin ölçülmesidir.

Venografi

DVT konusunda, günümüzde tanı yöntemlerine rağmen, invaziv bir yöntem olan kontrast venografi, referans standart kabul edilir(84). Buna rağmen çok da kolay uygulanan bir yöntem değildir. Özellikle ödemi olan hastalarda venöz kanül yerleştirilmesi zor olabilir. En iyi şartlarda bile ayağın dorsal yüzünden kanül konulması imkansız olabilir ve bu durumda tetkik yapılamaz. Bunun yanında bol miktarda radyokontrast materyalin enjeksiyonunun getirdiği riskler vardır. Bu yöntemin bizzat kendisi de venöz tromboz oluşturabilir(85). Venografisi normal bulunan hastaların %1 ile 2'sinde tetkik sonrası superfisiyel hatta DVT gelişmektedir. Bundan başka verdiği rahatsızlık maliyet, radyasyon da diğer olumsuz yanları olarak sayılabilir. Diğer taraftan yorumlanması deneyim gerektirir. Özellikle venöz tromboz hikayesi olanlarda yorumlanması güçtür. DVT'nin en geçerli kriteri bütün filmlerde sebat eden intraluminal dolma defektidir. Derin venöz sistemin segmental dolmaması veya diz üstünde bütün derin ven sisteminin dolmaması teknik artefaktlardan kaynaklanabilir. Venografinin risk ve yararları dikkatle karşılaştırılmalıdır.

Sonuç olarak kontrast venografi altın standart değerinde olmasına rağmen çok sık uygulanmamakta, bunun yerini invaziv olmayan iki yöntem, impedans pletismografi ve dubleks ultrasonografi daha yaygın kullanılmaktadır. Kontrast venografi özellikle damarda tam tıkanmaya neden olan masif trombuslarda tanı hatalarına neden olması sonucu, günümüzde ancak yüksek DVT şüphesine karşılık ultrasonografi ile negatif sonuç alınan hastalarda kullanılmaktadır.

Ultrasonografi;

Real time B-mode ultrasonografi, klinik olarak DVT şüpheli edilen hastaların incelenmesinde standart teknik haline gelmiştir. Sıklıkla Doppler değerlendirmesi ile birlikte yapılır(dubleks ultrasonografi). B-mode ultrason görüntüleme tekniğinin esası, bacakların derin venlerinin açıklık, intraluminal trombus, ven kompresyonunun değerlendirilmesi, kan akımının belirtileri ve hemodinamik manevralara alınan cevabın olmamasıdır. Proksimal DVT tanısında en güvenilir olanı kompresyona alınan cevabın olmamasıdır. Proksimal DVT'nin bulunmasında kompresyon kriterinin tek başına spesifikite ve sensitivitesi her ikisi için de %95'den fazladır(86). Akut trombozda ekojenik kitlenin bulunmaması tanıyı ekarte ettirmez. Bu teknik en çok femoral ve popliteal venlerin DVT'in tanısında yararlıdır. İliyak ve baldır venlerinde doğru ve güvenilir değildir. Diz altı/asemptomatik, yüksek riskli hastaların trombozlarının saptanmasında sensitivitesi çok daha düşük düzeydedir. Bu nedenlerle ultrasonografik incelemenin normal bulunması,

derin ven trombozunu ekarte ettirmez. Baldır trombozu şüphesi bulunan semptomatik hastalarda negatif sonuç alındığında belirli aralıklarla (1, 3, 7, 14. günler) seri ultrasonografik inceleme yapılmalıdır(23).

Ayrıca birçok yöntemde olduğu gibi uygulanma ve değerlendirilmesi deneyim gerektirir.

Klinik DVT bulguları varsa venöz tromboembolinin tanısında bacak ultrasonografisinin başlangıç görüntüleme yöntemi olmasını öneren ekoller vardır(10). Subklinik DVT'nin ekarte edilmesi için bir normal bacak ultrasonu yeterli değildir(10).

Ultrasonografi nondiyagnostik bir sintigrafik incelemeden sonra yapılırsa, tanıya katkısı düşüktür (%4-10). Buna karşılık PTE şüpheli hastalarda sintigrafi öncesi yapıldığında tanıya katkısı %10-15 civarında olur(23).

İmpedans Pletismografisi (IPG):

IPG venöz akımı indirek olarak ölçen, alt ekstremitelerdeki DVT'nun incelenmesinde en eski ve en fazla onay almış invaziv olmayan yöntemdir. Uygulanması basit ve maliyeti düşüktür. Proksimal venlerin (Popliteal, femoral ve iliyak) DVT'sinin tanısında iyi sonuçlar verdiği halde, baldır venlerinin incelenmesinde yararlı değildir.

IPG semptomatik DVT'nin araştırılmasında sensitiv olduğu halde, total diz protezi veya travma hastaları gibi ameliyat geçirmiş asemptomatik DVT'si olan hastalarda duyarlılıktan yoksundur. Test alçı içindeki veya immobilizasyon veya ağrı nedeniyle pozisyon verilemeyen hastalarda yapılamaz.

Manyetik Rezonans Görüntüleme:

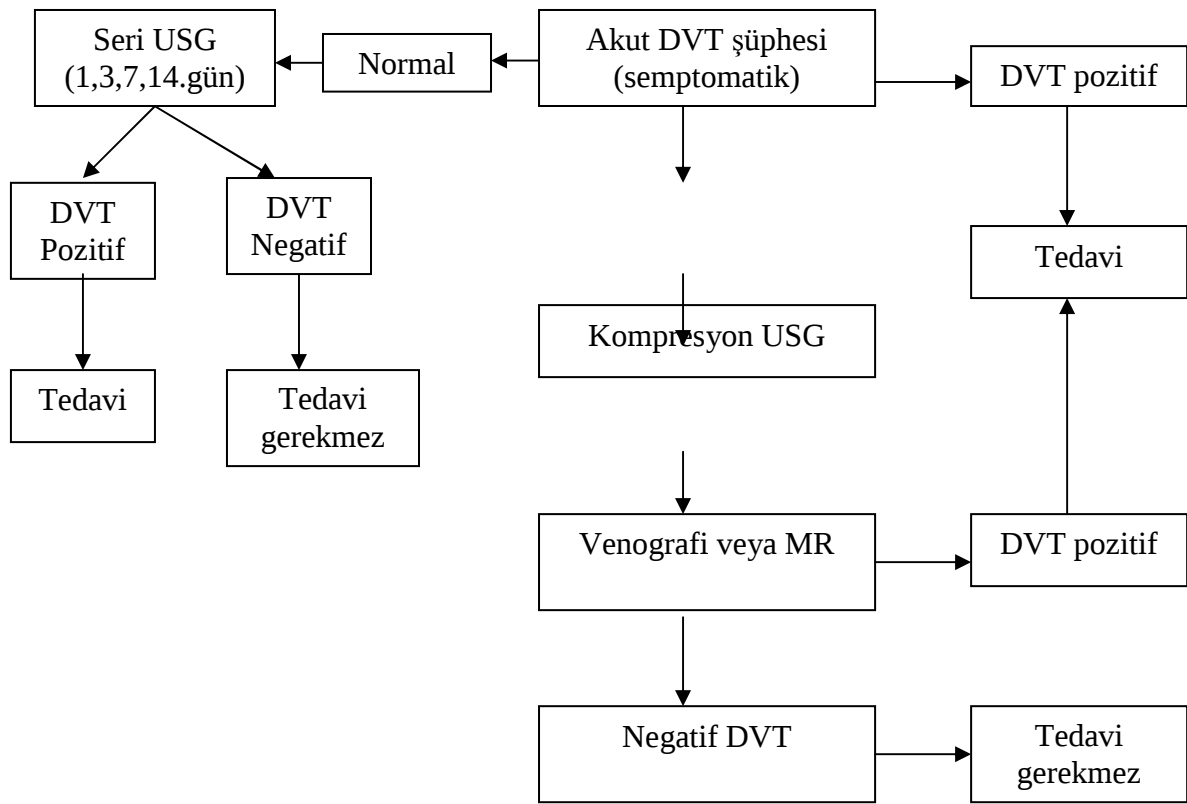
DVT tanısında yeni kullanılmaya başlanmış olması nedeniyle henüz az onay almış olmasına rağmen, ilk çalışmalar spesifite ve sensitivitesinin dubleks ultrasonografi kadar olduğunu göstermektedir(87). Pelvis dahil bacağın tamamını taraması önemli avantajdır. Buna karşılık para, zaman ve deneyim gerektiren bir yöntemdir.

Radyoaktif Fibrinojen Testi:

Bir kol veninden verilen I^{125} bağlı fibrinojenin trombüsün yapısına girmesi ve bunun bir dedektörle yüzeyden saptanması esasına dayanan bir testtir. Fibrinojen yerine otolog trombositler, macroaggregated albümin Tc 99M'e bağlı rekombinant doku plazminojen aktivatörü de kullanılabilir. Cerrahi hastaları gibi yüksek risk grubundaki hastalarda yapılan seri incelemelerde baldır venlerindeki trombozun %90 oranında tanınmasına olanak sağladığı gösterilmiştir. Radyoaktivite içeren fibrinojenin trombüsle birleşmesi 24-72 saat sürmektedir. Bu nedenle geç sonuç veren bir yöntemdir. Üstelik başlandığı takdirde antikoagülasyon da bu birleşmeyi önleyebilmektedir. Diğer taraftan üst

uyuluk bölgesi ve pelvisin karışık venleri ve mesane de görüntü ve yorumu karışık hale getirir. Lokal travma, inflamasyon veya hematoma yanlış pozitif sonuçlar elde edilmesine neden olabilir. Bu yöntem günümüzde artık yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Alt ekstremitelerde derin ven trombozu tanısında kullanılabilecek tanısal algoritma örneği Şekil 1’de sunulmuştur.



Şekil 1. Alt ekstremitelerde derin ven trombozu tanı algoritması

(Arseven O. Venöz Tromboembolizm. Türk Toraks Derneği 6.Kış Okulu Kitabı 2007; s:156-174.)

B8. Pulmoner Tromboemboli’de Tanısal Algoritmalar

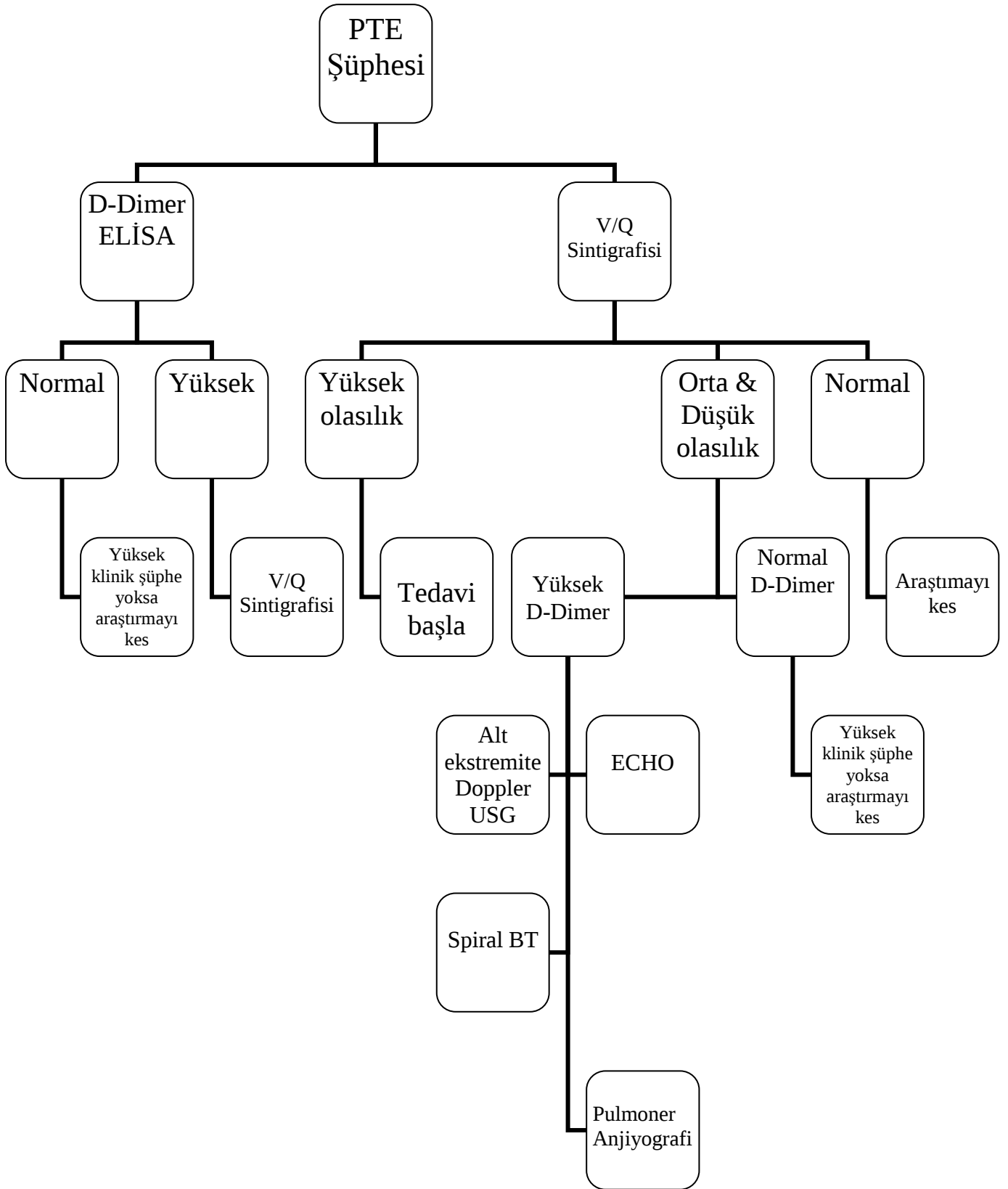
PTE hızlı ve doğru tanıyı takiben mortalitesi belirgin şekilde düşürülebilen bir hastalıktır. Tanısal adımların daha sistematik yürütülmesi bu amaca hizmet edecektir. BTS her kliniğin PTE tanısına kendi imkanları çerçevesinde bir tanısal planla yaklaşımını önermektedir.

Algoritma seçimi veya oluşturulması için hekimin sahip olduğu lokal olanaklar, maliyet ve kullanılan testlerin kanıta dayalı güvenilirlik oranları göz önüne alınmalıdır. Özellikle lokal kaynakların varlığı, hasta prezantasyonu ve hekimin tecrübesine göre oluşturulan algoritmalar daha yararlı olmaktadır. Algoritmaların uygulanmasında rijid olunmamalıdır. Örneğin; acil servise getirilen klinik olasılığın çok yüksek olduğu PTE şüpheli hastada doğrudan kontrastlı spiral BT istenmesi daha doğru bir karar olabilir. Hipotansif şoktaki PTE şüpheli hastada ekokardiyografik inceleme öncelikli olmalıdır. Buna karşılık nefes darlığı ve çarpıntı ile polikliniğe başvuran ve hipoksemi saptanarak PTE’den şüphelenilen hastada klinik skrolama ile birlikte ilk inceleme perfüzyon sintigrafisi ve D-dimer ölçümü olabilir(23).

Günümüze dek çeşitli araştırmalar farklı tanısal algoritmalar kullanmışlardır. Buradaki önemli husus tanıda bunlardan birinin kullanımı veya bazı modifikasyonlarla yeni bir algoritma oluşturulmasıdır.

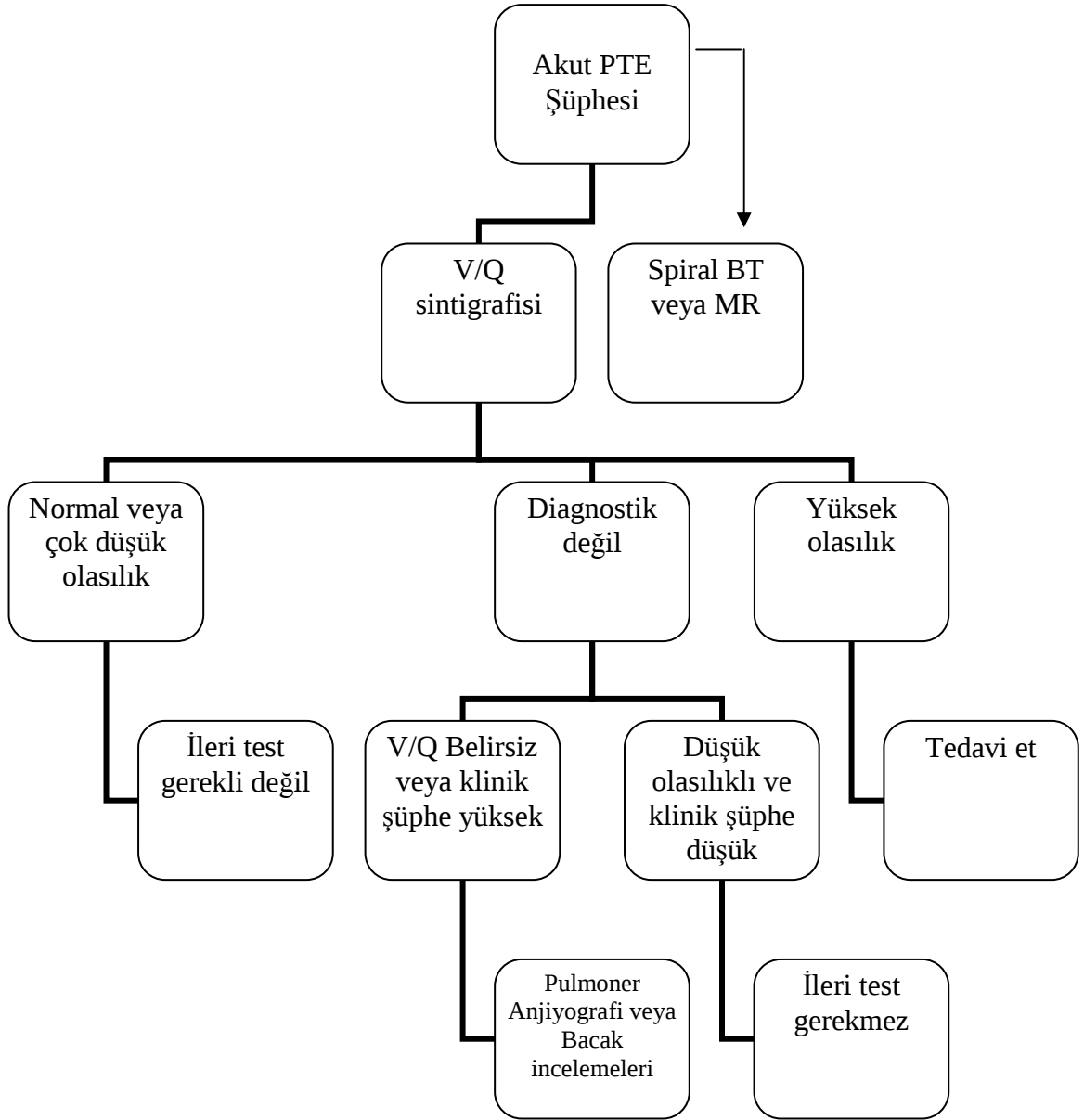
Şekil 2-5’te değişik kaynaklarda geçen tanısal algoritmalar sunulmuştur.

Kliniğimizde çalışmanın yapıldığı dönemde mevcut tetkik imkanlarımıza göre geliştirdiğimiz ve bu dönemde kullanılan tanısal algoritmamız Şekil 6’da sunulmuştur.



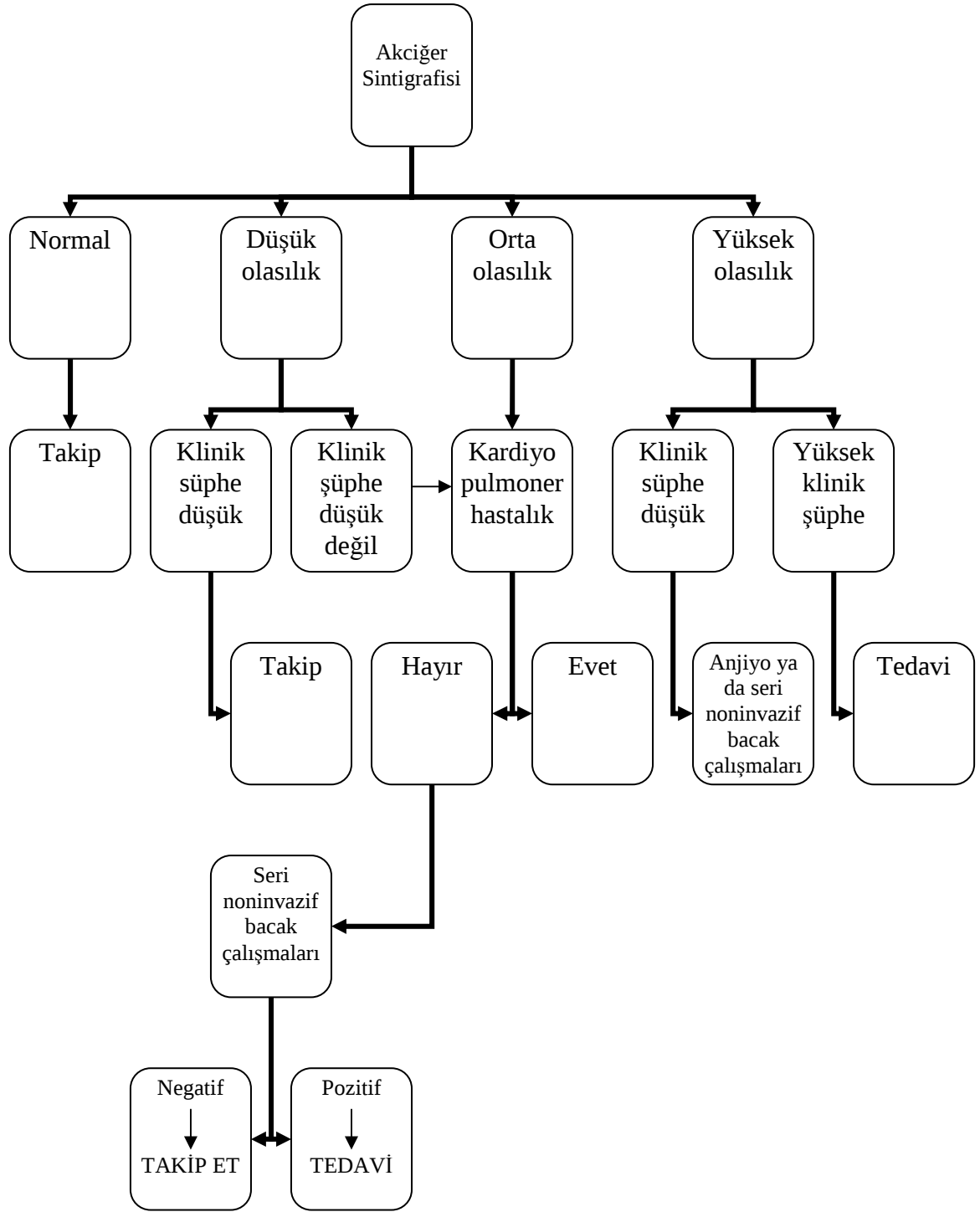
Şekil 2. Pulmoner Emboli İçin Tanı ve Tedavi Algoritması

(Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism.In: Braunwald E. ed. Heart Diseases,5 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997; pp:1582-1603.)



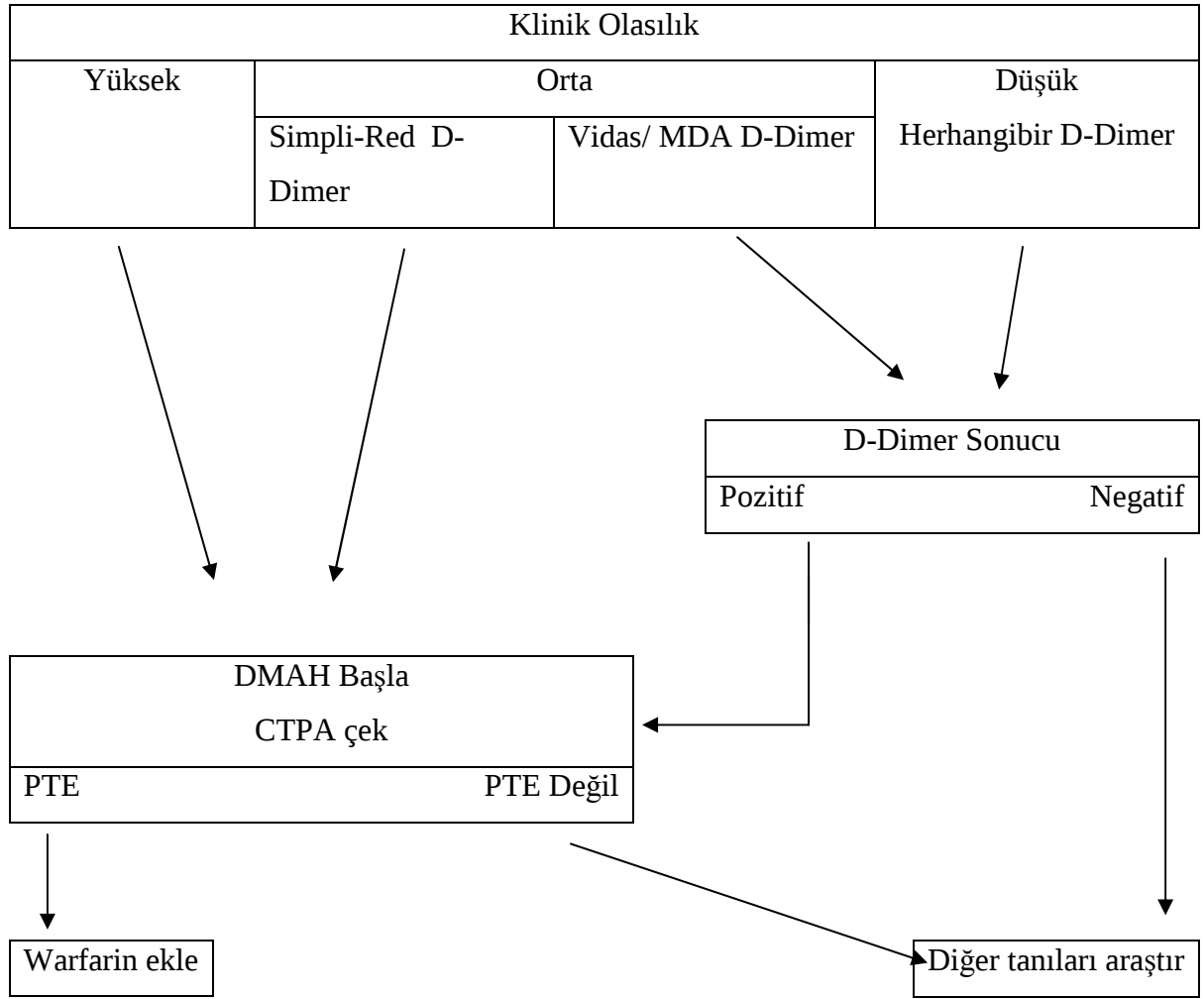
Şekil 3. Pulmoner Emboli şüphesinde tanısal algoritma

(Erkan ML. Pulmoner Tromboembolizm: Tanı. Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları 2003;1:115-124.)

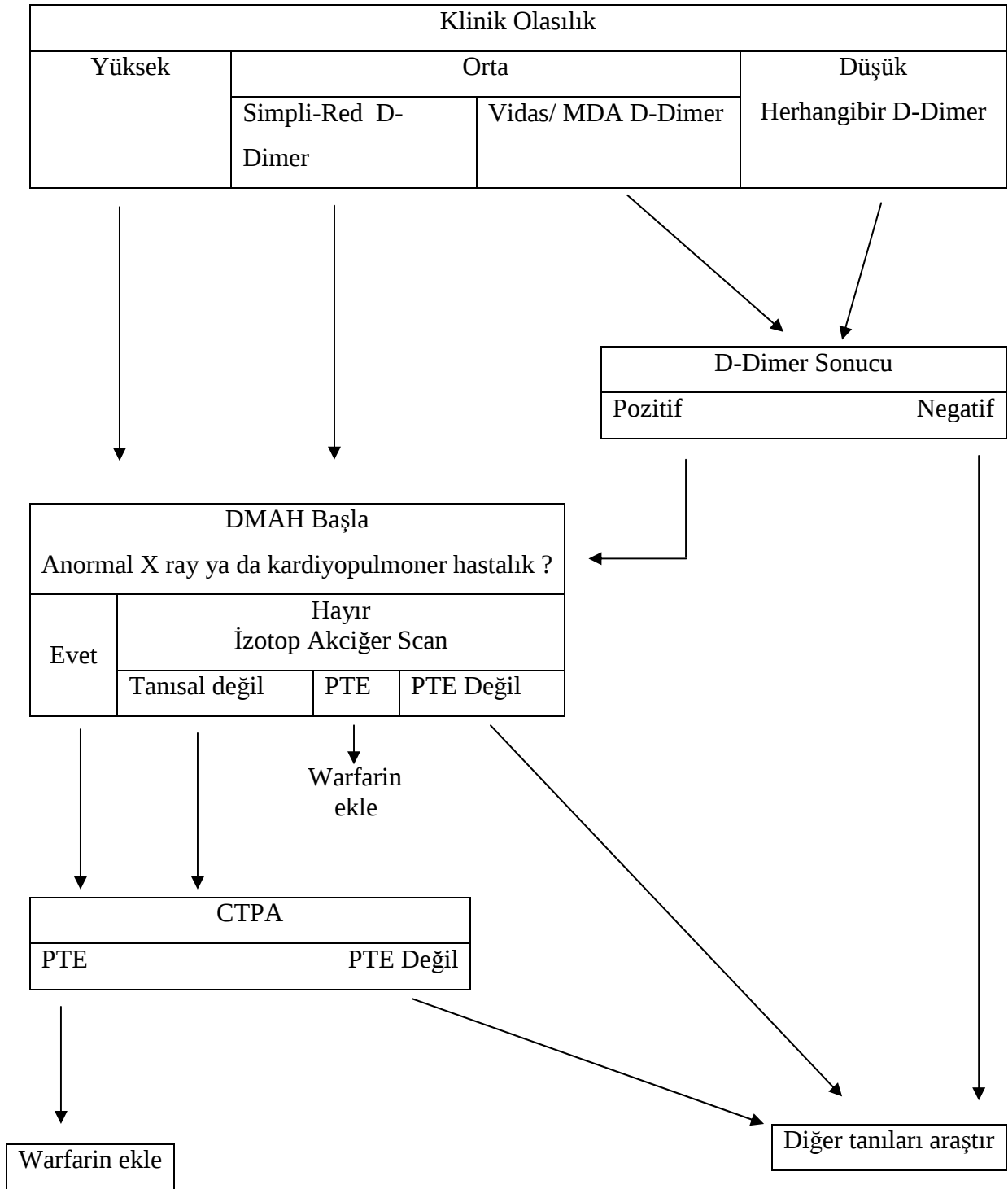


Şekil 4. Pulmoner Emboli için diagnostik algoritm

(Kelley MA, Carson JL, Palevsky HI, et al. Diagnosing pulmonary embolism. New facts and strategies. Ann Intern Med 1991;114:300-306.)

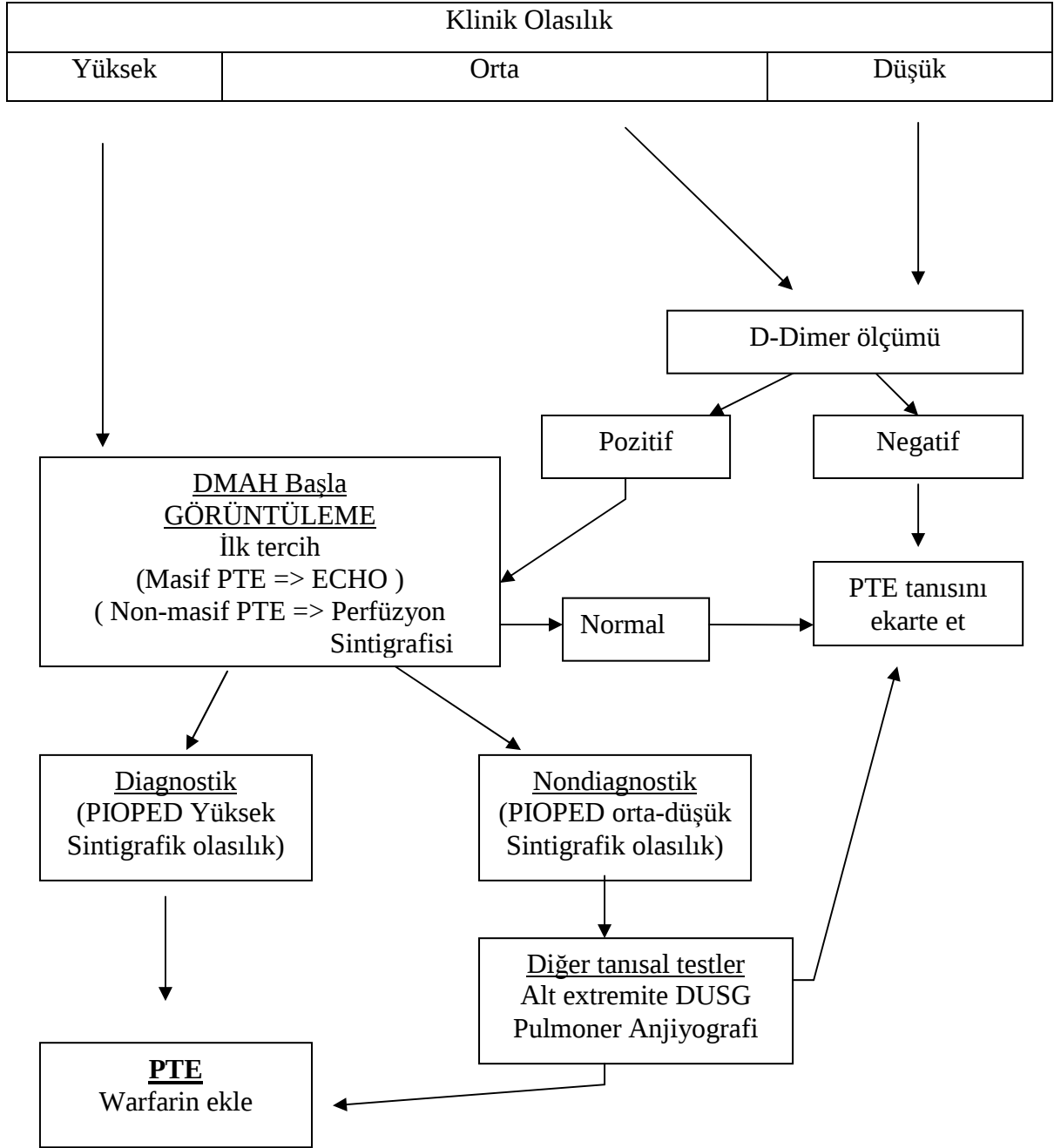


Şekil 5A. Akciğer Sintigrafi imkanı olmayan merkezde önerilen yaklaşım
(British Thoracic Society (BTS) guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Thorax 2003;58:470-484)



Şekil 5B. Akciğer Sintigrafisi ulaşılabilir olan merkezler için önerilen yaklaşım

(British Thoracic Society (BTS) guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Thorax 2003;58:470-484.)



Şekil 6. Ocak 2000- Aralık 2005 arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde PTE tanısında kullanılan tanısal algoritma

B9. Pulmoner Tromboemboli: Tedavi

DVT ve PTE aynı hastalığın yani venöz tromboembolizmin (VTE) farklı klinik tablolarıdır. Tedavi yaklaşımları farklı olduğundan PTE submasif ve masif olarak ikiye ayrılmaktadır. Masif PTE hemodinamik parametrelerin bozulması ile karakterize, tedavi edilmezse mortalitesi hemen hemen kaçınılmaz olan VTE'nin en ağır formu olup tedavisinde trombolitik ilaçlar kullanılırken, akut submasif PTE'de ve DVT'de başlıca tedavi antikoagülan tedavidir.

Antikoagülan Tedavi ;

A-Parenteral Antikoagülanlar

1-STANDART HEPARİN (UNFRAKSİYONE HEPARİN) (UFH):

Heparin bir glukozaminoglikandır. Mezbahalarda eti için kesilen sığırların akciğerlerinden ve domuzların ince barsak mukozasından ekstraksiyon ve saflaştırma suretiyle elde edilir(88). Molekül ağırlıkları 3.000-30.000 dalton arasında değişen polisakkarid zincirlerinin heterojen bir karışımıdır. Hem in vivo hem de in vitro koşullarda antikoagülan etkisi vardır ve bu hemen ortaya çıkar.

Etki Mekanizması: Antikoagülan aktivitesini antitrombin üzerinden gösterir. Antitrombin ile bağlanmayı polisakkarid zincirlerinde randomize dağılım gösteren spesifik pentasakkarid zincirleri ile sağlar. Standart heparinin yaklaşık üçte biri bu spesifik pentasakkarid zincirlerini içerir ve antikoagülan etkiden sorumlu olanda bu kısımdır. Geri kalan üçte ikilik kısmın antikoagülan aktivitesi terapötik dozlarda minimaldir. Ama klinik olarak elde edilenden daha yüksek konsantrasyonlara ulaşıldığında hem yüksek affiniteli hem de düşük affiniteli heparinler heparin kofaktör II `ye bağlanarak antitrombin aktivitesini kataliz ederler. Pentasakkarid zincirin antitrombine bağlanması antitrombinde yapısal bir değişikliğe neden olur ve bu değişiklik neticesinde antitrombinin, trombin ve faktör Xa üzerindeki inhibitör etkileri 1000 misli artar. Antitrombin, aktif merkezlerinde reaktif serin rezidüsü bulunan aktive edilmiş bütün enzimatik pıhtılaşma faktörlerini (trombin, faktör XIIa, XIa, Xa, IXa ve kallikrein gibi) inhibe eder; faktör VIIa'yı pek etkilemez. Ancak heparinin antikoagülan etkisine en fazla katkıda bulunan, trombin ve faktör Xa'nın inhibisyonudur. Trombin, heparin-antitrombin kompleksine faktör Xa'dan 10 kat daha fazla duyarlıdır. Heparin trombini inaktive ederek sadece fibrin oluşumunu engellemekle kalmaz aynı zamanda trombinin indüklediği faktör V ve faktör VIII'in aktivasyonlarını da inhibe eder. Standart heparin vasküler endotel hücrelerinden doku faktör yolu inhibitörünün sekresyonunu da indükler. Bu inhibitör madde, doku faktörü

VIIa kompleksinin prokoagulan aktivitesini azaltarak heparinin antitrombotik etkisine katkıda bulunur.

Heparin plateletlere bağlanır ve in vitro koşullara bağlı olarak platelet agregasyonunu inhibe edebilir ve indükleyebilir. İnsanlarda kanama zamanını uzatırken tavşanlarda mikrodolaşımdan kan kaybını artırdığı tespit edilmiştir(89).

Antikoagulan etkilerine ek olarak heparin; damar duvarı geçirgenliğini artırır, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder, osteoblast oluşumunu baskımlarken osteoklastları aktifleştirerek kemik kaybını artırır. Bu etkilerinin her biri antikoagulan etkisinden bağımsızdır, ancak belki de sadece osteopenik etkileri klinik olarak antikoagulan etkisi ile ilişkili olabilir.

Farmakoloji;

UFH sindirim kanalından emilmediğinden parenteral olarak uygulanır. İntravenöz veya subcutan yol kullanılabilir. İntramuskuler uygulama kontrendikedir. Plazma yarılanma ömrü doza bağımlıdır ve dozuna göre ½ ile 3 saat arasında değişir. Standart heparinin klirensi iki fazdadır. İlk faz karaciğer tarafından alındığı hızlı fazdır. İkinci faz ise renal klirens fazıdır ve ilk faza göre daha yavaştır. Terapötik dozlarda heparin esas olarak birinci faza tabi kalır, doza bağımlıdır ve antikoagulan etkileri lineer değildir(88). Etkisinin hem yoğunluğu hem de süresinde artış dozdaki artıştan farklıdır. 25U/kg intravenöz puşeyi takiben heparinin yarılanma süresi 30 dakika iken, bu süre 100U/kg dozdaki puşe sonrası 60 dakika ve 400 U/kg dozdaki puşe sonrası da 150 dakika olur. Plazma proteinlerine, endotel hücrelerine ve makrofajlara oldukça yüksek oranlarda bağlanmaları ile farmakokinetik olarak düşük molekül ağırlıklı heparinlerden (DMAH) farklılıklar gösterirler. Standart heparin, histidinden zengin glikoprotein, polimerik vitronektin ve fibronektin gibi endojen plazma proteinleri, aktif trombositlerden salınan platelet faktör 4 ile platelet ve endotel hücrelerinden salınan Von Willebrand faktörün yüksek molekül ağırlıklı multimerlerine bağlanır. Plazma proteinlerine bağlanması antitrombin ile bağlanacak miktarı azalttığından antikoagulan aktivitede azalma meydana gelir ve heparinden beklenen derecede antikoagulan etki oluşmaz. Bu nedenle tromboembolik hastalarda heparine antikoagulan yanıtta çok farklılıklar gözlenir. Heparinin bağlandığı bu proteinlerden bazıları akut faz reaktanı da olduklarından hastalığın ilk döneminde bu maddelerin plazma konsantrasyonları artmaktadır, diğerleri de (platelet faktör 4 ve von Willebrand faktör gibi) pıhtılaşma sürecinde ortama salınan maddelerdir. Tüm bunlardan dolayı heparin infüzyonunun laboratuvar testleri ile kontrol edilmesi gerekir.

Tedavi:

Tavsiye edilen uygulama yolları sürekli intravenöz infüzyon ve subkutan enjeksiyondur. Hemen başlayan antikoagölasyonu sağlamak için intravenöz yol tercih edilir. Subkutan enjekte edildiğinde aynı dozun intravenöz verilmesine göre etkisi daha az olabilir ve terapötik düzeye 12-24 saatten önce erişilemeyebilir. İntravenöz uygulama, sürekli infüzyon veya intermitan enjeksiyonlar şeklinde olabilir. Her ne kadar intermitan intravenöz uygulama etkili olsa bile kanama riski daha yüksektir. Bu nedenle genellikle heparinin intravenöz olarak puşe edilmesinden sonra sürekli infüzyon uygulaması tercih edilir. Bu uygulama akut VTE'li hastalarda rekürrensi ve mortaliteyi azaltır.

Sürekli intravenöz heparin infüzyon tedavisinin etkinliği başlangıç dozuna bağlıdır. İntravenöz infüzyonda başlangıçta 5.000 ünite heparin puşe edilir. Takiben 24 saatte 30.000 ünite heparinin %5'lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyonuna geçilir. Heparinin terapötik indeksi çok dar olduğundan antikoagölün etkinliğinin çok yakından takip edilmesi şarttır. Heparin tedavisi APTT veya plazma heparin düzeyi tayini ile kontrol edilir. Plazma heparin düzeyi, protamin sülfat titrasyonu veya anti-faktör Xa kromojenik testler ile ölçülebilir. APTT'nin normal değeri 25-35 saniyedir. Heparin için tavsiye edilen hedef APTT değeri kontrol değerinin 1.5-2.5 katı arasındadır. APTT değerleri ilk 24 saat içinde hedef değerlere çıkmadıysa rekürrens riski yaklaşık 15 mislidir. İntravenöz heparin tedavisi başladığında heparinin doz ayarı için en çok önerilen vücut ağırlığının baz olarak alındığı doz ayarıdır.

İlk üç gün içinde (tavsiye edilen ilk 24 saat içinde verilmesi) tedaviye oral antikoagölün eklenir. En az beş gün heparin ve oral antikoagölün beraber kullanıldıktan ve üst üste en az iki gün INR değerleri 2-3 arasında geldikten sonra standart heparin uygulamasına son verilir.

BTS yüksek ve orta klinik olasılık saptanan hastalarda görüntülemenin beklenilmeden heparin tedavisine başlanılmasını ve ilk bolus dozunun UFH olarak yapılmasını önermektedir. UFH ile tedaviye devam edilmesini ise masif PTE ve etkisinde her an geri dönüş gerektiren bir durum söz konusuysa önermektedir(10).

Yan Etkileri:

En önemli yan etkileri aşırı dozda verildiğinde vücudun çeşitli yerlerinde oluşan spontan kanamalardır. Mutad dozlarda kullanıldığında da purpura, ekimoz, melena, hematüri ve diğer şekillerde kanama oluşturur. Beyin kanaması yaptığı, ameliyat yarasından veya cilt ya da mukoza üzerindeki diğer çeşit yaralardan kanamaya neden olduğu bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık %5'inde major kanama oluşur. Her ne kadar

APTT'nin aşırı uzaması kanama komplikasyonu riskini artırsa da son 1 ay içinde ameliyat öyküsü, karaciğer hastalığı, ciddi trombositopeni ve antiplatelet tedavisi gibi durumların varlığında da kanama riski yüksektir.

Yüksek dozda uzun süre heparin (1 ay veya daha uzun süre) uygulaması (özellikle hamile hastalarda uygulanır), osteoporoza neden olur. Bu durum, D vitamininin, aktif 1.25-dihidroksi türevine dönüşmesinin heparin tarafından azaltılmasına bağlıdır. Her ne kadar kırık riski düşükse de uzun dönem heparin tedavisindeki hastaların yaklaşık %30'unda görülen kemik dansitesinde azalma kırık oluşumuna zemin hazırlar.

Heparin tedavisinin ilk 2-5 gününde asemptomatik kısa süreli ve hafif bir trombositopeni olur. Bu durum sık görülür ve tablo kendiliğinden zaman içinde düzelir. Ayrıca heparin verilen hastaların %1-5'inde uygulamaya başladıktan sonraki 5-15 gün içinde geç trombositopeni gelişir ve bu durum heparine bağlı immün trombositopeni (HIT) olarak bilinir. Daha önce heparin tedavisi alanlarda başlangıç süresi daha kısadır. Trombositopeni heparinin dozuna bağlı değildir.

Fetusa geçmediği için teratojenik değildir. Hamilelikte güvenle kullanılır. Anne sütüne geçmez, geçse de bebek tarafından absorbe edilemez.

Heparin, aldosteron salgısını azaltarak hiperkalemi riski yaratır. Tedavi uzadıkça bu risk artar; bu nedenle tedavi bir haftadan uzun sürerse serum potasyum düzeyleri ölçülmelidir.

Heparin Direnci;

VTE'li hastaların bir kısmının tedavisinde yüksek dozda heparine (>35.000 U heparin/gün) ihtiyaç duyulur. Bu durum heparin direnci olarak bilinir. Bu hastaların pek çoğunda faktör VIII ve heparin bağlayıcı proteinlerin plazma düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Faktör VIII konsantrasyonundaki artış APTT değeri ile plazma heparin düzeyi arasında bir diskordansa neden olur. APTT düzeyi subterapötik değerlerde kalırken plazma heparin terapötik düzeydedir. Faktör VIII ve heparin bağlayıcı proteinlerin plazma seviyeleri özellikle inflamatuvar hastalıklarda yüksektir ve bu hastalıklarda heparin direnci ile birlikte APTT ve plazma heparin düzeyleri arasında bir diskordans vardır. Heparin direnci görülen hastalarda plazma heparin düzeylerinin tayini anti-faktör Xa aktivitesi ile yapılır ve hedef değerler; 0.4-0.7 U/ml dir. Hem güvenli ve etkili hem de neticede heparin dozunda APTT ile olduğundakinden daha küçük miktarlarda doz değişikliklerine neden olur. Bu yüzden, heparin direnci olan hastalarda heparin dozunun APTT değerleri ile değil de plazma heparin düzeyleri (anti-faktör Xa aktivitesi) ile kontrol edilmesi daha doğru olacaktır.

Kontrendikasyonlar;

Mutlak kontrendikasyonlar; intrakraniyal kanama ve aktif iç kanamalardır.

Rölatif kontrendikasyonlar; son iki hafta içinde ameliyat, travma veya derin biopsi, önceden var olan kanama eğilimi, kontrol altına alınmamış hipertansiyon, trombositopeni ve kanama riski olan diğer durumlar (aktif veya geçirilmiş peptik ülser gibi).

2-DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİNLER (DMAH)

İlk olarak 1976`da standart heparinden elde edilen düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) fragmanlarının molekül ağırlıkları azaldıkça APTT üzerindeki etkilerinin azaldığı halde faktör Xa`yı inhibe etmeye devam ettiklerini gösterilmiştir(90).

DMAH`lerin klinikte kullanımları için geliştirilmeleri üç gözleme dayanmıştır;

- 1-Anti-faktör Xa aktivitesine kıyasla anti-faktör IIa aktivitesinde belirgin azalma,
- 2-Deneysel hayvanlarda standart heparinden daha uygun fayda-risk oranı,
- 3-Standart heparinden daha üstün farmakokinetik özellikler.

Yapı;

DMAH`ler standart heparinin enzimatik veya kimyasal depolimerizasyonu sonucunda elde edilirler. Ortalama uzunlukları standart heparinin üçte biridir. Glukozaminoglikan yapısındadırlar. Ortalama molekül ağırlıkları 4.500-5.000 daltondur (1.000-10.000 dalton). Kanada ve ABD`de ruhsatlanmış dört adet DMAH mevcuttur (Enoksaparin, dalteparin, nadroparin, tinzaparin). Her bir DMAH farklı depolimerizasyon yöntemleri ile hazırlandıklarından farmakokinetik özellikleri ve antikoagülan aktiviteleri değişiktir. Bu nedenle genellikle birbirleri yerine kullanılmaları tavsiye edilmez.

Etki Mekanizması;

DMAH`ler de tıpkı standart heparin gibi etkisini antitrombini aktifleştirerek gösterirler. Ancak burada standart heparin ile DMAH `ler arasında çok önemli bir farklılık söz konusudur. Spesifik pentasakkarid zincirine sahip tüm heparin zincirleri antitrombin ile bağlanarak bu molekül üzerinde yapısal bir değişikliğe yol açarlar. Bu değişiklik faktör Xa`yı 1000 misli daha fazla inhibe etmek için yeterlidir. Ancak bunun aksine, trombinin inhibisyonunda heparinin aynı anda hem antitrombine hem de trombine bağlanarak bir kompleks oluşturması için yeterli bir uzunluğa sahip olması gerekmektedir. Bunun için de heparin zincirlerinin en az 18 sakkarid ünite (içinde spesifik pentasakkarid zinciri bulunan) uzunluğunda olması şarttır. Standart heparin zincirlerinin pek çoğu en az 18 sakkarid uzunluğunda iken DMAH zincirlerinin ancak yarısından azı 18 sakkaridden uzundur. Bunun sonucunda standart heparinin faktör Xa ve trombin üzerindeki inhibitör etkisi birbirine eşit olur (anti-Xa/anti-trombin:1/1). DMAH`lerin inhibitör etkinliği özellikle

faktör Xa üzerine iken trombin üzerindeki etkileri daha azdır (anti-Xa/anti-trombin:2-4/1). DMAH`lerin anti-Xa aktiviteleri %100`e ulaşırken bu standart heparinde %30 civarındadır. DMAH`lerin plazma yarılanma süreleri standart heparinden 2-4 misli daha uzun olup, 3-6 saat arasında değişir. DMAH`lerin faktör Xa üzerindeki inhibitör aktiviteleri trombin üzerindekienden daha uzun sürdüğünden uzun zincirli heparinlerin klirensleride hızlı olur.

Farmakoloji:

Standart heparinler ile karşılaştırıldığında DMAH`lerin biyoyararlanımları daha iyi, yarılanma süreleri ise daha uzundur. Biyoyararlanımlarının daha iyi olması plazma proteinlerine ve endotel hücrelerine daha az oranda bağlanmalarından kaynaklanmaktadır. Klirensleri dozdan bağımsızdır. Tüm bu özelliklerinden dolayı DMAH`ler kendilerinden beklenen ve tahmin edilen antikoagülan etkinliği gösterirler. Dolayısıyla DMAH tedavisi sırasında monitörizasyona pek ihtiyaç duyulmaz.

Tedavi:

DMAH`ler subcutan yolla ve sabit dozlarda uygulanırlar. Genellikle günde iki kez verilmekle birlikte günde tek doz uygulanan preparatları da mevcuttur. DMAH`ler PTZ ve APTT`de herhangi bir uzamaya neden olmamaları nedeniyle kullanımları sırasında monitorizasyona ihtiyaç duyulmaz. Sadece böbrek yetmezliğinde ve vücut ağırlığı 50 kg`ın altı veya 80 kg`nin üstündeki hastalarda tedavi sırasında plazma anti-faktör Xa konsantrasyonları ile kontrol edilmesi önerilir.

DMAH`ler BTS tarafından UFH`le eşit etkinlikte kabul edilmekte ve güvenli, kullanım kolaylığı nedeniyle özel durumlar haricinde tercih edilmesini önermektedir(10).

Yan Etkileri:

Standart heparinin tüm yan etkilerinin daha az oranlarda oluşma riski vardır. Heparinden daha az kanamaya neden olurlar. Bunun birkaç nedeni vardır; 1-DMAH`ler trombosit fonksiyonunu standart heparin kadar bozmaz, 2-Standart heparinin aksine DMAH`ler mikrovasküler geçirgenliği arttırmazlar, 3-DMAH`lerin endotel hücrelerine, Von Willebrand faktörün yüksek molekül ağırlıklı formlarına ve plateletlere affiniteleri düşüktür. Bu nedenle plateletler ile damar duvarı arasındaki etkileşimleri heparin kadar bozmazlar.

Fetusa geçmedikleri için hamilelikte güvenle kullanılabilirler. Anne sütüne geçmezler, geçse bile bebek tarafından absorbe edilmediğinden puerperium döneminde de kullanılabilirler.

Kontrendikasyonlar;

Kontrendikasyonları standart heparin ile benzerlik gösterir.

Mutlak kontrendikasyonlar; intrakraniyal kanama ve aktif iç kanamalardır.

Rölatif kontrendikasyonlar; son iki hafta içinde ameliyat, travma veya derin biopsi, önceden var olan kanama eğilimi, kontrol altına alınmamış hipertansiyon, trombositopeni ve kanama riski olan diğer durumlar (aktif veya geçirilmiş peptik ülser gibi).

3-ORAL ANTİKOAGÜLANLAR (OAK)

Oral antikoagülanlar, heparin ve DMAH'lerden farklı olarak pıhtılaşma faktörlerinin fonksiyonunu değil, karaciğerde sentezlerini bozarlar ve bu şekilde dolaylı antikoagülan etki gösterirler. Heparin ve DMAH'lere göre üstünlükleri ağız yolundan alınmaları ve sentez suretiyle yapıldıklarından ucuz olmalarıdır. Ancak koagülasyonun hemen inhibisyonu gereken durumlarda işe yaramazlar. Etkileri tedaviye başladıktan sonra 36-48 saatlik bir latent sürenin ardından belirmeye başlar. Benzer şekilde, tedavi kesildikten sonra etkileri hemen kaybolmayıp birkaç gün daha devam eder. Heparin ve DMAH'lerden bir diğer farkı da tüp içindeki kana katıldıklarında etkisiz olmaları, sadece in vivo durumda koagülasyonu önleyebilmeleridir.

Yapı;

Günümüzde OAK'lar kimyasal yapılarına göre kumarin türevleri ve indandion türevleri olarak iki gruba ayrılırlar.

Kumarin grubu ilaçlar arasında en fazla tercih edilen ve en fazla denenmiş olan ilaç sodyum warfarin (kumadin)'dir. Bu ilaç rasemik bir karışımdır, S ve R izomerlerinden oluşur; S izomeri R izomerine göre 4-5 kez daha güçlü etkinlik gösterir. Diğer bir kumarin türevi dikumaroldür. Dikumarolün absorpsiyon ve metabolizmasının bireyler arasında fazla farklılıklar göstermesinden ileri gelen, etkisindeki değişkenlik nedeniyle dozunun ayarlanmasında güçlüklerle karşılaşılır. Bu ilacın etkisi oldukça uzun sürer.

İndandion türevi ilaçlar arasında fenindion (fenilin-dandion) ve difenadion vardır. Bunlar kumarin türevleri kadar fazla kullanılmamaktadır. Ancak kumarin türevi ilaçlara karşı alerji gösteren az sayıdaki hastalarda kullanılabilirler.

Etki Mekanizması;

Karaciğerde yapılan K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri olan protrombin (faktör II), faktör VII, IX ve X'un sentezinin esas olarak son (karboksillenme) basamağını önlemek suretiyle etki yaparlar. Ayrıca bu faktörlerin sentez edilen miktarlarında da terapötik dozlarda %30-50 oranında azalma yaparlar. Karboksillenme olayı, karaciğer

hücrelerinin endoplazmik retikulumunda, indirgenmiş K vitamininin, aktif metaboliti olan K vitamini epoksidine dönüşmesi olayına kenetlenmiş bir biçimde meydana gelir. Adı geçen K vitamini türevi, dönüşmeyi yapan hepatik enzimlerin kofaktörüdür. Bu kenetlenmiş olan çiftin devamlı olarak meydana gelmesi için K vitamini epoksidinin indirgenmiş K vitaminine dönüştürülmesi gerekir. Oral antikoagülanlar işte bu siklusu bozarlar. K vitamini epoksidini K vitaminine indirgeyen epoksid redüktaz enzimini bilinmeyen bir mekanizmayla inhibe ederler.

Oral antikoagülanlar, K vitaminine bağımlı non-enzimatik bir antikoagülan faktör olan protein C'nin ve muhtemelen protein S'nin (protein C'nin kofaktörü), karaciğerde sentezini ve karboksillenmesi ile aktivasyonunu da bozar. OAK uygulanmaya başlandığı zaman, plazmadaki daha önce sentez edilip tam olarak karboksillenmiş pıhtılaşma faktörleri bu ilaçtan etkilenmezler. Bu nedenle önceden sentezlenmiş faktörler yıkılıp belirli bir düzeyin altına inene kadar antikoagülan etki ortaya çıkmaz. Bu latent süre, esas olarak pıhtılaşma faktörlerinin plazmadan eliminasyonunun yarılanma ömrüne bağlıdır. Yarılanma ömrü faktöre göre değişir; şöyle ki faktör VII'ninki ve protein C'ninki ortalama 6-8 saat iken, faktör IX'un ki 24, faktör X'un ki 36 ve protrombin'in ki 50-80 saat kadardır.

Farmakoloji:

Oral yoldan verilirler. Sindirim sisteminden emilimleri iyidir. Bu ilaçlara karşı kişinin verdiği cevaptaki değişkenlik büyüktür. Bunun ana nedeni, ilaçların farmakokinetiğinin kişiler arasında fazla değişkenlik göstermesidir. Farmakokinetik değişkenliğin çeşitli nedenleri olabilir. Dikumarol'un absorpsiyon oranı insanlar arasında fazla farklılık gösterir. Ayrıca bazı kişilerde genetik kaynaklı ilaç rezistansı durumu bulunmuştur. Özellikle kumarin türevleri, plazmada albumine oldukça yüksek oranda bağlanan asidik ilaçlardır. Örneğin warfarin %97-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Bu bağlanma nedeniyle biyotransformasyon ve itrahları nispeten yavaş olur. Biyotransformasyonları karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından yapılır. Pek çok ilaçla etkileşimde bulunurlar. Özellikle antibiyotikler INR yanıtında değişikliğe yol açabilir. Aspirin, fenilbutazon, kloral hidrat, nalidiksik asit, klofibrat, sefalosporinler, uzun etkili sulfonamidler, ko-trimoksazol, kloramfenikol, metronidazol, alkol, simetidin ve E vitamini kumarin türevi oral antikoagülanların etkinliğini arttırabilirler. K vitamini, barbitüratlar, rifampin, griseofulvin, oral kontraseptifler ve kolestramin ise kumarin türevi oral antikoagülanların aktivitelerini azaltabilirler.

Tedavi:

Oral antikoagülanlar, heparin veya DMAH ile aynı anda veya ilk 24 saat (ilk 3 gün içinde de olabilir) içinde verilmeye başlanır. En çok tercih edilen oral antikoagülan kumadindir. Başlangıç dozu 5-10 mg/gün`dür. Dikumarol`ün dozu ise ilk gün 300 mg, ikinci gün 200 mg dir. Tedaviye tek başına oral antikoagülan ile başlanmamalıdır. Bunun nedeni oral antikoagülanlar sadece pıhtılaşma faktörlerini değil aynı zamanda antikoagülan etkinliği olan protein C ve protein S`yi de inhibe etmektedir. Protrombin, faktör IX ve X yarılanma süreleri daha uzun olduğundan daha geç etkilenirler. Bu nedenle, oral antikoagülan tedavisine başlandığında ilk olarak yarılanma süreleri en kısa olan faktör VII, protein C ve protein S`dir. Tedavi başlangıcından ancak 36-48 saat sonra antitrombotik etki (protrombin yani faktör II düzeylerindeki azalma) ortaya çıkar. Bu yüzden INR terapötik dozda denilerek heparin veya DMAH erken dönemde (beş günden önce) kesilirse oral antikoagülanların yarattığı geçici hiperkoagülabiliteden dolayı var olan trombozun proksimale doğru büyümesi ve embolizasyonu riski ortaya çıkar.

Sonuç olarak, VTE`li hastalarda sürekli bir antitrombotik etkinliği elde edebilmek için heparin veya DMAH, oral antikoagülan ile birlikte en az beş gün verilmeli ve üst üste en az iki gün INR değerleri 2-3 arasında olmalıdır.

Kumadinin idame dozu günde 5-15 mg arasında değişir. Oral antikoagülan alan hastada PTZ`deki artma oranının INR üzerinden değerlendirilmesi, testte kullanılan tromblastinin duyarlılık farkına bağlı değişkenliği kaldırır. PTZ değerleri, hasta taburcu edildikten sonraki ilk ay içinde her hafta, sonraki bir ay içinde iki haftada bir ve sonrasında da tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol edilmelidir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, konjestif kalp yetmezliği olanlarda, sık diyare olduğunda, diyetle K vitamini alımı (sebze alımı) arttığında veya azaldığında bu değerlendirmeler daha kısa aralıklarla yapılmalıdır.

Yan Etkileri:

Oral antikoagülanların sık görülen yan etkileri, aşırı dozda verildiklerinde spontan kanamalara neden olmalarıdır. Ciltte purpura ve ekimoz şeklinde kanamalar, ayrıca böbrek, gastrointestinal kanal ve diğer yerlerde kanamalar oluşturabilirler. En sık görülen kanama şekillerinden biri hematüridir. Warfarine bağlı kanama riski özellikle 65 yaş üstü, inme veya gastrointestinal kanama öyküsü, atrial fibrilasyon, ciddi karaciğer veya böbrek yetmezliği ve antiplatelet tedavide artmıştır.

Oral antikoagülan ilaçların özel yan etkileri de vardır. Warfarinin yan etkileri nispeten az ise de alopesi, dermatit ve ürtiker yaptığı bildirilmiştir. Dikumarol sık olarak

bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal bozukluklara neden olur. Fenindion yan etkileri oldukça ciddi olan bir ilaçtır. Lökopeni, agranülositoz, hepatit, sarılık, akomodasyon felci, nefropati ve ağızda ülserler oluşturabilir.

Oral antikoagülanlar plasentadan fetusa kolayca geçerler. Fetus karaciğeri erişkinlerinki kadar fazla pıhtılaşma faktörü yapmadığından, oral antikoagülanlara fazla duyarlıdır. Bu ilaçlar fetusu gebeden daha fazla hemoraji riski altına sokarlar. Risk doğum sırasında daha da artar. Gebeliğin ilk üç ayında verilirse yaklaşık 1/3 hastada teratojenez yaparlar ve buna bağlı olarak spontan düşük veya ölü doğuma neden olabilirler. Özellikle gebeliğin 6.-9. haftaları arasında warfarin verilenlerden doğan bebeklerin yaklaşık 2/3'ünde malformasyon bulunmuştur. Bu ilaçların yaptığı, warfarin sendromu denilen embriyopatinin başlıca belirtileri yarı damak ve dudak, nazal hipoplazi, kemik bozukluğu, büyüme geriliği, mental retardasyon, körlük ve hidrosefalidir. Bu nedenle oral antikoagülanlar, gebelerde ilk trimesterde kesinlikle kullanılmamalı ve daha sonraki dönemlerde mümkün olduğu kadar sakınılmalıdır.

Emziren annelerde oral antikoagülanlar süte geçerler. Fenindion alan annelerin emzirdiği bebeklerde kanama oluştuğu bildirilmiştir. Ancak bu etkinin warfarin kullanımı sırasında oluşmadığı rapor edilmiştir(88).

Kanama Riskinin Değerlendirilmesi

Antikoagülanlara mutlak kontrendikasyon bulunmayan ve sekonder profilaksi uygulanacak hastalarda, antikoagülan tedavinin yoğunluğunu ve süresini ayarlamak amacıyla önceden kanama riskinin belirlenmesi yararlıdır. Bu amaçla oluşturulan “Kanama Riski İndeksi” Tablo 8’de sunulmuştur(91).

Tablo 8. Kanama Riski İndeksi (91):

	Puan
Yaş >65	1
GİS hemorajisi öyküsü	1
İnme öyküsü	1
Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlası - Hematokrit<%30 - Kreatinin >1.5 mg/dl - Diabetes Mellitus - Yakında geçirilmiş AMİ	1
Düşük risk=0 Puan, Orta risk= 1 veya 2 Puan, Yüksek risk= ≥3 puan	

TEDAVİ SÜRESİ

Tedavi süresini belirlerken tedavi kesildiğinde oluşacak rekürrens riski ile kanama riski karşılaştırılmalıdır. Rekürrens riski sadece rekürrens olasılığını değil aynı zamanda rekürrensin klinik sonucunu da içerir (örneğin kardiyorespiratuar hastalığı olanlarda gelişebilecek rekürren PTE ölüm ile sonuçlanabilir).

BTS 2003 Guidelines'ına göre;

- Geçici risk faktörü olanlarda; 4-6 Hafta,
- İdiopatik ilk atakta; 3 Ay,
- İdiopatik diğer ataklarda; 6 Ay,
- Persistan risk faktörü olanlarda belirli bir süre yok

(PTE kliniğinin ciddiyeti veya eşlik eden DVT'nin varlığı ile tedavi süresi arasında ilişki yok)

ACCP 2004 raporuna(92) göre;

- Geçici risk faktörü taşıyan ilk atak; en az 3 Ay (3-6 Ay) oral Warfarin (1A)
- İlk idyopatik atak; en az 6-12 Ay oral Warfarin (1A) süresiz antikoagülan (2A)
- PTE+Kanser;ilk 3-6 Ay DMAH olmak üzere uzun süreli antikoagülasyon (1A)

Süresiz veya kanser ortadan kalkana kadar kumadin (1C)

- PTE+Antifosfolipid antikorların varlığı ya da en az 2 trombofilik durum varlığı: 12 ay tedavi (1C) veya süresiz antikoagülan (2C)
- İlk kez PTE atağı ve beraberinde kanıtlanmış AT III eksikliği, Protein C veya S eksikliği ya da Faktör 5 Leiden veya Protrombin 20210A gen mutasyonu , Homosisteinemi veya yüksek Faktör 8 düzeyi: 6-12 Ay antikoagülan (1A) veya süresiz antikoagülan kullanımı (2C)
- Kanıtlanmış ≥ 2 PTE atağı; Süresiz antikoagülan (2A)

Üç randomize çalışma ile iki kohort çalışmanın sonuçları baz alınarak yapılmış bir çalışmaya göre ise(93);

- 3-6 Ay => Reversibl risk faktörü (altta yatan bir Faktör 5 Leiden veya Protrombin G 20210 mutasyonu mevcut olabilir)
- ≥ 6 Ay => İdiopatik VTE, ilk atak
- 12 Ay ile Hayat boyu => İlk atak ve birlikte kanser(tedavi edilene kadar), Antikardiyolipin antikoru, Antitrombin eksikliği olması Rekürren atak, idiyopatik veya trombofili durumu

Kontrendikasyonları:

Kanama eğilimi yaratan bir lezyon veya hastalığı olan vakalarda antikoagülan tedavi yapılmamalıdır. Bu durumlar arasında hemostatik mekanizmayı bozan kan hastalıkları, ağır hipertansiyon, peptik ülser, gastrointestinal kanal ve üriner sistem tümörleri, arteriyel anevrizmalar, vasküler retinopati, düşük tehdidi, kısa bir süre önce beyin, omurilik veya göz ameliyatı geçirmiş olma ya da karaciğer veya böbrek biyopsisi yapılmış olması ve akut perikardit gibi durumlar sayılabilir. Ayrıca tedaviye uyum sorunu gösterme olasılığı bulunan hastalarda da oral antikoagülan verilmemesi gerekir. Önemli bir kontrendikasyon hali, hastanın yeterli şekilde izlenmesi olanağının bulunmamasıdır. Eğer PTZ testi yapılmaya elverişli laboratuvar olanağı yoksa bu ilaçlarla tedaviye başlanmamalıdır. Gebelik (özellikle ilk trimester) bu ilaçların kesin kontrendike olduğu dönemdir. Hastalarda büyük bir cerrahi girişim yapılacaksa oral antikoagülan ilacın yeterli bir süre önce kesilmesi gerekir. Diş çekme gibi küçük girişimler için tedavi kesilmez. Dental girişim yapılacaksa, tranexamic acid ile veya epsilon amino caproic acid ile ağız yıkaması önerilir (warfarin kesilmez).

4-YENİ ANTİKOAGÜLANLAR (HİRUDİN VE DİĞER KÜÇÜK TROMBİN İNHİBİTÖRLERİ)

Hirudin direk olarak trombini inhibe eden peptid ailesinin bir progenitörüdür. Bu özelliğinden dolayı bu ilaçlar diğer antikoagülanlardan daha etkili olabileceklerdir. Deneysel çalışmalarda oluşturulan arteriyel ve venöz kanamalarda hirudin heparinden daha etkili bulunmuştur. Bu ilaçlar klinik profilaksi ve tedavide de ümit vaat etmektedirler. ABD`de HİT tedavisinde rekombinant hirudin (lepirudin) kullanılmaktadır.

Diğer bir direk trombin inhibitörü olan Argatroban ise son zamanlarda ABD`de kullanım onayı almıştır.

ANTİKOAGÜLANLARIN KOMPLİKASYONLARININ TEDAVİSİ

VTE`li hastalarda tedavi başarısızlığı, kanama, trombositopeni, osteoporoz (heparin) ve cilt nekrozu (kumarin türevleri) gibi yan etkiler ve post-trombotik sendrom sık görülür.

Kanama:

Kanamanın lokalizasyonu ve ağırlığı, laboratuvar sonuçları ve rekürren VTE risklerine göre antikoagülasyon tedavisi altında görülen kanamalara yaklaşım hastadan hastaya değişir. İlk olarak antikoagülan ilaç kesilmeli ve kanamanın durmasına yönelik lokal önlemler uygulanmalıdır. Akut VTE`li hastalarda vena kavaya filtre konulması

düşünülmelidir. Oral antikoagülanların sebep olduğu kanama riski ile INR değerleri arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Warfarinin antidotu K vitaminidir. Warfarin tedavisi altındaki bir hastada INR değeri 3`ün altında olduğu halde kanama gelişirse altta yatan başka bir hastalık düşünülmalıdır. Warfarin tedavisinde INR değerleri çok yükselmiş olmasına rağmen (özellikle $INR \geq 6$) asemptomatik olan hastalarda warfarin kesilip INR kontrolü yapılabileceği gibi oral, subcutan veya intravenöz yollardan 1-5 mg K vitamini (fitomenadion) de verilebilir. Warfarine bağlı majör kanamalarda (özellikle $INR \geq 10$) K vitamini ve taze donmuş plazma ya da taze tam kan verilmelidir. Genellikle üç ünite plazma PTZ`yi kısa zamanda (4-6 saat içinde ) düzeltir. 20-40 mg K vitamini (fitomenadion) injeksiyonluk solüsyonu %0.9`luk sodyum klorür solüsyonu veya %5`lik dextroz solüsyonu ile dilüe edilerek 1mg/dakikayı aşmayacak bir hızda intravenöz injekte edilir. Ancak PTZ`deki düzelme 4-8 saatten önce belirginleşmez. Kesilen oral antikoagülanın etkisi uzun süre devam edeceğinden ikinci bir injeksiyon gerekebilir. K vitamini uygulaması, oral antikoagülan ilaçlara karşı geçici rezistans oluşturduğundan ilacın dozu başlangıçta yüksek tutulur. Sürekli intravenöz veya subkutan standart heparin alan hastaların yaklaşık % 5`inde major kanama oluşur. Her ne kadar APTT`deki aşırı uzama kanama riskinin bir habercisi olsa da, karaciğer hastalığı, ciddi trombositopeni, son iki hafta içinde ameliyat ve antiplatelet tedavi kanama için daha ciddi risk faktörleridir. Standart heparine bağlı kanamalarda APTT`de aşırı uzama varsa antidotu olan protamin sülfat uygulanmalıdır. DMAH tedavisi sırasında gelişen kanamalarda da protamin sülfat verilmesi önerilir. Protamin sülfat solüsyonu yavaş intravenöz injeksiyon veya infüzyon şeklinde verilir. Balık spermasından elde edilen ve argininden zengin olduğu için bazik reaksiyon gösteren küçük moleküllü bir proteindir. Asidik bir madde olan standart heparin DMAH ile bir kompleks teşekkül ederek onları inaktif hale getirir. Standart heparin antidotu olarak kullanılacak dozu, heparin injeksiyon suretiyle verilmişse injekte edilen heparinin her 100 ünitesi için 1 mg olarak hesaplanır. Sürekli heparin infüzyonu uygulanıyorsa, doz son 4 saat içinde verilen heparinin toplam miktarı üzerinden her 100 ünite için 1 mg protamin sülfat hesabıyla saptanır. Protamin sülfat bir defada 50 mg`yi aşmayacak şekilde ve 1-3 dakikada yavaş intravenöz injeksiyonla verilebilir, gerekirse injeksiyon en az 10 dakika sonra tekrarlanabilir. Hesaplanan toplam doz uygun miktarda serum fizyolojik ile dilüe edilerek en az 1 saat sürecektir şekilde intravenöz infüzyonla da verilebilir. Etkisi hemen başlar ve iki saat sürer. Bu süre standart heparinin ve DMAH`lerin etki sürelerinden daha kısa olduğu için ikinci bir injeksiyon gerekebilir.

Protamin sülfatın en sık görülen yan etkisi hipotansiyondur. Allerjik reaksiyonlara neden olabilir. Balık allerjisi olanlarda ve muhtemelen vazektomi yapılmış erkeklerde de allerjik reaksiyon insidansı artar ve bu reaksiyonlar nadiren yaşamı tehdit edecek kadar ağır olabilir.

Heparine Bağlı İmmün Trombositopeni (HIT):

Standart heparin alan hastaların yaklaşık %1-5'inde IgG aracılı immün trombositopeni gelişir. Sıklıkla mevcut VTE'nin ilerlemesi veya yeni arteriyel trombozların ortaya çıkması tabloya eşlik eder. Antikoagülan tedavinin 5.-15.günleri arasında trombosit sayısının tedavi öncesi değerinin %50'sinin altına indiği veya trombosit sayısının 100.000/mm³ altına düştüğü tespit edilirse bu tablodan şüphelenilmelidir. Oral antikoagülanın tedaviye erken dönemde eklenmesi (standart heparin ile aynı anda veya ilk 24 saat içinde) veya tedavide standart heparin yerine DMAH verilmesi bu ciddi tablonun ortaya çıkmasını azaltabilecek alternatiflerdir(94).

HIT'in tedavisi ampiriktir. Warfarin ve vena kava filtresinin tedavide yeterli olduğu gösterilememiştir. Warfarinin etkisi geç ortaya çıkar ve ilk etkisi protein C'deki azalmaya bağlı hiperkoagülabilitedir. Vena kava filtresi ise mevcut venöz trombozun embolizasyonunu önler ama yukarıdaki venöz tromboza ve arteriyel tromboz oluşumuna herhangi bir etkisi olmaz. Danaproid sodyum, DMAH ve hirudin'in etkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak DMAH'ler standart heparin ile çapraz reaksiyona girebildiklerinden HIT'de kullanılmaları tavsiye edilmez(94). Hirudin'in ABD'de preparatları bulunmaktadır ve HIT tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Danaproid sodyum, standart heparin ile nadiren çapraz reaksiyon yapar ve HIT tedavisinde kullanılabilir(94).

Warfarine Bağlı Cilt Nekrozu:

Warfarine bağlı cilt nekrozu nadir bir durum olup protein C veya protein S eksikliği olan hastalarda görülür. Warfarin tedavisinin başlangıcından ortalama 3-8 gün sonra küçük damarların trombotik oklüzyonu neticesinde cilt nekrozu gelişir. Muhtemelen protrombin, faktör IX ve faktör X'daki azalmadan önce protein C'deki hızlı azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Standart heparin veya DMAH ile yeterli yanıt ulaşıldığı zaman warfarin (5mg/gün) verilmelidir. (warfarin yüklemesi kesinlikle yapılmamalıdır)

Antikoagülasyon Başarısızlığı:

Antikoagülasyon başarısızlığı semptomatik rekürren VTE gelişimine yol açar. Post-trombotik sendromdan ayırt edilmesi güç olduğundan rekürrensin objektif olarak ortaya konması gerekir. Tedavinin başlangıcında oluşan başarısızlık ya antikoagülan

ilaçların yetersiz verilmesine ya da heparine bağlı immün trombositopeniye bağlıdır. Şayet neden antikoagülan ilaçların yetersiz dozda verilmesi ise doz artırılır. Yeterli antikoagülasyona rağmen tedavi başarısızlığı gelişen hastalar, kanser veya antifosfolipid sendromu yönünden araştırılmalıdır.

Yeterli warfarin tedavisine rağmen rekürrens ortaya çıkarsa; subkutan standart heparin veya DMAH ile birlikte vena kavaya filtre konulması uygun bir yaklaşımdır. Bu hastalar da kanser yönünden araştırılmalıdır.

Post-Trombotik Sendrom:

Venöz trombozun ağrı, şişkinlik ve bazen de ülserasyon ile karakterize kronik komplikasyonudur. Tam tanımı olmadığından gerçek insidansı bilinmemektedir. Bu sendromda vendeki kapakların yetersizliğinin neden olduğu venöz hipertansiyon ile daha az sıklıkta rezidüel ven obstrüksiyonu mevcuttur. Semptomlar ani başlayabildiği gibi 10 yıl gibi hayli uzun bir süre sonra da ortaya çıkabilir.

Bu sendromun önlenmesi için akut DVT'li hastalarda trombolitik tedavi uygulanmış ve böylece tromboz erirken venin açılması ve venin valf fonksiyonunun korunması amaçlanmıştır. Ancak ciddi kanamalara yol açması bu yaklaşımın pratikte uygulanmasını engellemiştir. Post-trombotik sendromlu hastaların tedavisindeki en önemli nokta uygun varis çoraplarının kullanılmasıdır.

MASİF PULMONER TROMBOEMBOLİ TEDAVİSİ

Masif PTE çok ani gelişen ve zamanında tanısı konup tedaviye başlanmadığında ölümle sonlanan bir durumdur. Tedavi edilmezlerse vakaların %11'i ilk saat, %43-80'i ilk 2 saat ve %85'i ilk 6 saat içinde ölürlür. Bu nedenle masif PTE tanısı konan hastalar derhal hastaneye yatırılmalı hatta eğer mümkünse yoğun bakım ünitelerinde takip edilmelidir. Hemen hastalara nazal kanül ile veya bir maske aracılığı ile yüksek konsantrasyonlarda (8-10 litre/dk) oksijen verilmeli ve kesin kontrendikasyon yoksa trombolitik tedaviye başlanmalıdır. Sistolik kan basıncının 80 mmHg altında olduğu vakalarda bir pozitif inotropik ajan olan dobutamin verilmelidir. Bu arada trombolitik tedavinin en önemli komplikasyonu olan kanama yönünden hastanın kan grubu belirlenmeli, kan istemi ile taze donmuş plazma hazır hale getirilmelidir. Antifibrinolitik ilaçlar elde tutulmalıdır. Kardiyovasküler arrest gelişimi yönünden de dikkatli olunmalı entübasyon, mekanik ventilatör ve defibrilatör hazır halde tutulmalıdır.

Trombolitik tedaviye ne kadar erken başlanırsa, alınan yanıt da o kadar fazla olmaktadır. Buna karşılık semptomların başlangıcından itibaren 14 güne kadar olan uygulamalar da etkin olmaktadır. Trombolitik tedavinin başlamasıyla birlikte süratle klinik

yanıt gözlenir. Trombolitik ilaç infüzyonu sırasında asla heparin verilmemelidir. Trombolitik tedaviyi takiben APTT düzeyine bakılır. APTT düzeyi kontrol değerinin 2.5 katının altında ise standart heparin veya DMAH başlanarak antikoagülan tedaviye geçilir. Aksi halde 2-4 saat aralıklarla APTT düzeyi istenir ve APTT kontrol değerinin 2.5 katının altına indiğinde antikoagülan tedaviye başlanır. Şayet standart heparin ile antikoagülasyon yapılacaksa yükleme dozu uygulanmadan direk idame dozunda tedaviye geçilir.

TROMBOLİTİK TEDAVİ

Fibrinoliz (tromboliz) pıhtılaşma sonucu oluşan fibrinin kimyasal parçalanması suretiyle pıhtının erimesi olayıdır. Fibrinin eritilmesi plazmin (fibrinolizin) tarafından yapılır. Normal durumda plazmin plazmada plazminojen (profibrinolizin) adı verilen prekürsör halinde bulunur.

Damar içinde oluşmuş trombüsü eriten ve böylece trombüsle tıkanmış damarı açan ilaçlara trombolitik veya fibrinolitik ilaçlar adı verilir. Bu ilaçlar masif PTE'nin tedavisinin esasını oluşturur. Günümüzde halen kullanılan dört trombolitik ilaç vardır; bunlar streptokinaz, ürokinaz, rekombinant doku plazminojen aktivatörü (r-TPA,alteplaz) ve son yıllarda bazı ülkelerde tıbbi kullanıma giren reteplaz`dır.

Bu ilaçlardan ikisi (r-TPA ve reteplaz) fibrin spesifik ilaçlardır. Yani trombusta fibrine yapışmış plazminojeni aktive ederler ve mutad dozlarda verildiklerinde kanda dolaşan serbest plazminojeni pek aktive etmezler. Dolaşan kandaki plazminojenin aktivasyonu pek istenmeyen bir durumdur; çünkü böyle bir durum hiperplazminemiye ve artan yaygın fibrinolizis sonucu koagülasyon defektine ve kanamalara neden olur. Ayrıca kanda dolaşan fibrinojenin yıkımını da artırır ve fibrinojen depleksyonu yapar. Streptokinaz ve ürokinaz fibrine spesifik değildir ve spesifik ilaçlara göre daha sık hemorajik komplikasyonlara neden olurlar. Ancak bu farkın klinikte fazla belirgin olmadığı görülmüştür. Trombolitik olarak kullanılan ilk iki ilaç streptokinaz ve ürokinazdır. Streptokinaz C grubu beta-hemolitik streptokoklar tarafından salgılanan ve gerçekte enzimatik özellik taşımayan bir proteindir. Bu madde streptokok kültürlerinden elde edilir. Ürokinaz ise insanda ve diğer memelilerde doğal olarak böbrekte parankim hücrelerinden salgılanan ve idrar içinde atılan iki zincirli bir enzimdir. Fötal insan böbreğinden hazırlanan hücre kültürlerinden elde edilir. Streptokinazın en önemli avantajı diğer ilaçlara göre daha düşük fiyatlı olmasıdır. Ürokinaz proteolitik bir enzimdir ve plazminojen molekülünün peptid zincirini iki noktadan kırmak suretiyle, onu direk olarak aktive eder. Streptokinaz ise dolaylı bir aktivatördür. Etkisini iki kademedede oluşturur. Önce plazminojenle bir kompleks yapar; böylece streptokinazın aktif noktası ortaya çıkar.

Bu kompleks serbest plazminojen moleküllerini, ürokinazın yaptığına benzer bir şekilde aktif plazmine çevirir. Streptokinaz aşırı dozda verildiğinde, ilginç olarak fibrinolitik etkinliği artıracağı yerde azaltır. Çünkü bu durumda ilaç plazmadaki plazminojen moleküllerinin büyük bir kısmını kompleks halinde bağlar ve geride aktivasyona elverişsiz az sayıda molekül kalır. Streptokinaz, çok sık allerjik yan etkilere neden olduğundan uygulamadan 30 dakika önce premedikasyon yapılır.

r-TPA; damar endoteli kaynaklı endojen doku plazminojen aktivatörünün (TPA) rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen şeklidir. Molekül ağırlığı 63.000-65.000 daltondur. Pıhtıdaki fibrine doğrudan doğruya bağlanır ve aynı şekilde bağlanmış olan plazminojeni aktive ederek pıhtı içinde tromboliz yapar. İlaç olarak kullanılan r-TPA, vücutta hızlı metabolize edilir; kanda yarılanma ömrü 3-6 dakikadır ve bireyler arasında değişkenlik gösterir. Çabuk yıkılması nedeniyle intravenöz infüzyonla verilir.

En önemli yan etkileri kanamadır. Genellikle uygulama esnasında ya da uygulamayı takip eden saatler içinde oluşur. Bu açıdan yakın monitörizasyon şarttır. Özellikle de intrakraniyal kanama yönünden çok dikkatli olunmalıdır. Major kanamalar %6.3 olarak bildirilirken, intrakraniyal kanama %1.8 ve buna bağlı ölüm %0.6'dır.

Trombolitik ilaçların yaptığı kanamalarda ilk yapılması gereken trombolitik ilacın derhal kesilmesidir. Taze donmuş plazma veya tam kan verilerek dolaşan kanda azalan faktörler yerine konulur ve antifibrinolitik ilaç verilir. Kan ürünleri verilmediyse, plazma genişletici solüsyonlar da uygulanır.

Fibrinolizin inhibitörü aprotinin, yavaş intravenöz injeksiyonla veya intravenöz infüzyonla başlangıçta 500.000-1.000.000 ünite (50-100 ml) dakikada en fazla 10 ml hızında verilir.

Antifibrinolitik ilaçlardan aminokaproik asit, başlangıçta 5 gr, intravenöz infüzyonla 30-60 dakika sürecek şekilde verilerek yükleme yapıldıktan sonra 0.5-1 gr/saat hızında sürekli infüzyona geçilir.

Kontrendikasyonları;

Trombolitik ilaçların masif PTE'deki kesin kontrendikasyonları aktif iç kanamalardır (intrakraniyal kanama dahil)

Rölatif kontrendikasyonları; Son iki ay içinde geçirilmiş serebrovasküler olay, intraspinal veya intrakraniyal kanama yada cerrahi öyküsü, intrakraniyal anevrizma, arteriyovenöz malformasyon ve malignite, kanama diatezi, son 10 gün içinde major cerrahi, komprese edilemeyen organların ponksiyonu, organ biopsisi, cerrahi doğum, kontrol altına alınamamış hipertansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 200 mmHg, diyastolik kan

basıncı ≥ 110 mmHg), yakında geçirilmiş major veya minör travma, hemorajik retinopati, hamilelik, akut perikardit, büyük damar anevrizması, son 6 ay içinde major kanama öyküsüdür.

PULMONER EMBOLEKTOMİ

Pulmoner embolektomi şu durumların hepsinin varlığında endikedir;

1- Masif PTE 2-Trombolitik tedaviye kontrendikasyon, 3-Trombolitik tedavinin başarısızlığı

Pulmoner embolektominin tam teşekküllü merkezlerdeki operatif mortalitesi kontrollü olmayan serilerde %10-75 arasında değişmektedir(95).

Postoperatif komplikasyonları; ARDS, mediastinit, akut böbrek yetmezliği ve özellikle ağır nörolojik sekeldir.

KATETER İLE EMBOLİ EKSTRAKSİYONU VEYA FRAGMENTASYONU

EKG monitörizasyonunda ve floroskopi altında 8.5 F kalınlığında ucunda balon bulunan çift lümenli bir kateter ile embolinin ekstraksiyonu yapılır.

VENA KAVA FİLTRESİ

Filtreler inferior veya superior vena kavanın distalindeki trombusun pulmoner dolaşıma ulaşmasını mekanik olarak engellemek amacıyla kullanılırlar. İlk dönemlerde cerrahi işlem sonrası vena kava içine yerleştirilirken günümüzde anjiyografik yöntemler kullanılmaktadır. Önceleri sadece kalıcı filtreler mevcut iken bugün geçici filtreler (takıldıktan ortalama 6 hafta sonra çıkarılabilen filtreler) takılmaya başlanmıştır. Filtre inferior vena kava içine renal venlerin altındaki düzeye yerleştirilir.

Filtrelerin en önemli endikasyonları antikoagülan tedaviye kontrendikasyon (yüksek kanama riski, HIT veya aktif kanama) ve yeterli antikoagülan tedaviye rağmen rekürren PTE`dir. Filtre uygulaması ayrıca: Yüksek riskli hastalarda profilaksi amacıyla (örneğin; pulmoner damar yatağının %50`den fazlasının tıkanmış masif olgularda fatal ikinci bir atağın önlenmesi), tekrarlayıcı PTE`ye bağlı pulmoner hipertansiyonlu hastalarda trombo-endarterektomi sonrası, başarılı pulmoner embolektomi sonrası, DVT saptanan kardiyak ya da pulmoner arteriyovenöz şantlı hastalarda da yapılabilir(23).

Filtrenin uygun pozisyon almaması, hematoma, hava embolisi ve yara enfeksiyonu gibi komplikasyonları %5`in altındadır. Takılan filtrelerin yer değiştirme sıklığı %50`yi bulabilmektedir.

HAMİLELERDE TEDAVİ VE PROFİLAKSİ

BTS 2003 Guidelines'ı şunları önermektedir(10);

- Warfarin teratojenik, doğuma kadar kesin kaçınılmalı
- Warfarin emzirirken verilebilir
- Hamilelikte DMAH veya subkutan UFH seçilmelidir
- Doğuma yakın dönemde UFH'ne geçiş (etkisinin daha kolay geri döndürülebilmesi)
- Doğumdan sonra 6 hafta tedaviye devamını önermektedir.

ACCP 2004 raporu(92) ise hamilelerde tüm trombofilili hastalarda profilaksi önermekte ve PTE tedavisinin postpartum 2-6 hafta warfarin ile yapılmasını önermektedir.

GENEL DESTEKLEYİCİ TEDAVİ :

Ciddi plevra tipi yan ağrısı varlığında analjezik uygulanmalıdır. Hipoksemi durumunda, özellikle PaO₂ <60 mmHg ise mutlaka yüksek konsantrasyonda oksijen verilmelidir. Ciddi solunum yetmezliğinde mekanik ventilasyon uygulanır. Hipotansif hastalarda santral venöz basınç kontrolü altında kolloidler verilir. Sağ atrium basıncı yüksek tutularak sağ ventrikülün maksimum dolması sağlanır. Akut kor pulmonale ve kardiyojenik şok varlığında ilk olarak pozitif inotropik etki ve pulmoner vazodilatasyon sağlamak için dobutamin gereklidir.

REKÜRRENS RİSKİ

DVT gelişen hastalarda semptomatik tromboz yayılımı ve/veya tekrarlayan PTE riski %15-50 arasında bildirilmektedir(96-98). Rekürrens riski antikoagülan kullanılmayan yüksek riskli hastalarda ilk ay içinde en yüksek düzeyde(%50'ye kadar) olup,3 ay içinde giderek azalır. Bu risk genellikle kanser, kardiyovasküler hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları gibi komorbiditeler ve diğer medikal hastalıkların varlığında artış gösterir(91).

Heterozigot Faktör 5 Leiden mutasyonu ve Protrombin G20210A mutasyonunun ikisinin de düşük veya orta düzeyde rekürrens riskini predikte ettikleri düşünülmektedir. Buna karşılık homozigot Faktör 5 Leiden mutasyonu, Antitrombin eksikliği veya bunların birlikteliği yüksek rekürrens riskini gösterir.

Genç yaşta PTE atağı geçirenlerde, ailevi tromboz öyküsü bulunanlarda ve beklenmeyen bir bölgede emboli saptanan hastalarda trombofili testleri istenmelidir.

Genetik faktörler dışındaki trombofili faktörleriyle ilgili ölçümler trombozun akut döneminden ve özellikle oral antikoagülan tedavisinden etkilenir Bu nedenle bu faktörlerin oral antikoagülan tedavinin kesilip INR değerinin normal düzeye inmesinden sonra incelenmesi uygundur.

Kanser hastalarında rekürrens riski 3-4 kat yüksektir. Buna karşılık kanama riski de 3-6 kez artmıştır(99,100). Kanser yaygınlığı da kanama ve rekürrens risk düzeyiyle ilişkilidir.

Alt ekstremitte derin venlerinde rezidüel trombüs varlığı da artık bağımsız bir risk faktörü olarak sayılmaktadır(101). Bu nedenle PTE atağını takiben rezidüel DVT yönünden izlenmesi, sekonder profilaksi süresi kararı için önem taşımaktadır.PTE atağı sonrası antikoagülan tedavinin kesilmesini takibeden 1-3 aylık dönemde D-Dimer'in yüksek seyretmesi, rekürrens riskini 2-3 kat arttırmaktadır. Buna karşılık D-Dimer ölçümlerinin normal bulunması yüksek negatif prediktif değere sahiptir(82,102)

C. MATERİYAL VE METOD

Çalışmanın verileri Dicle Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde son 6 yıl içinde (01 Ocak 2000 – 31 Aralık 2005) PTE tanısı konulan 108 hastanın dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile toplandı.

Hastalarda tanıda ilk basamak olarak Hyers klinik skorlamasıyla klinik olasılık tespiti ve D-Dimer ölçümleri yapılmıştı. Orta ve düşük klinik olasılıklı hastalarda D-Dimer negatifse PTE ekarte edilmiş, pozitifse görüntüleme çalışmalarına geçilmiştir. Yüksek klinik olasılıklı hastalarda ise doğrudan görüntüleme çalışmaları istendi. Masif PTE tablosu düşünülenlerde ilk görüntüleme metodu olarak ECHO, non-masif PTE tablosu düşünülen hastalarda ise akciğer perfüzyon sintigrafisi tercih edildi. Sintigrafide nondiagnostik bulgular saptananlarda, alt ekstremité doppler venöz ultrasonografi (DUSG), pulmoner anjiyografi yapılarak PTE tanısı ya kesinleştirildi ya da tanı ekarte edildi. Kliniğimizde çalışmanın yapıldığı dönemde kullanılan tanısal algoritma Şekil 5’te sunulmuştur.

Yüksek ve orta klinik olasılık saptanan hastalara heparin tedavisi başlandı ve görüntülemeyle PTE tanısı konulanlarda tedaviye Warfarin eklendi.

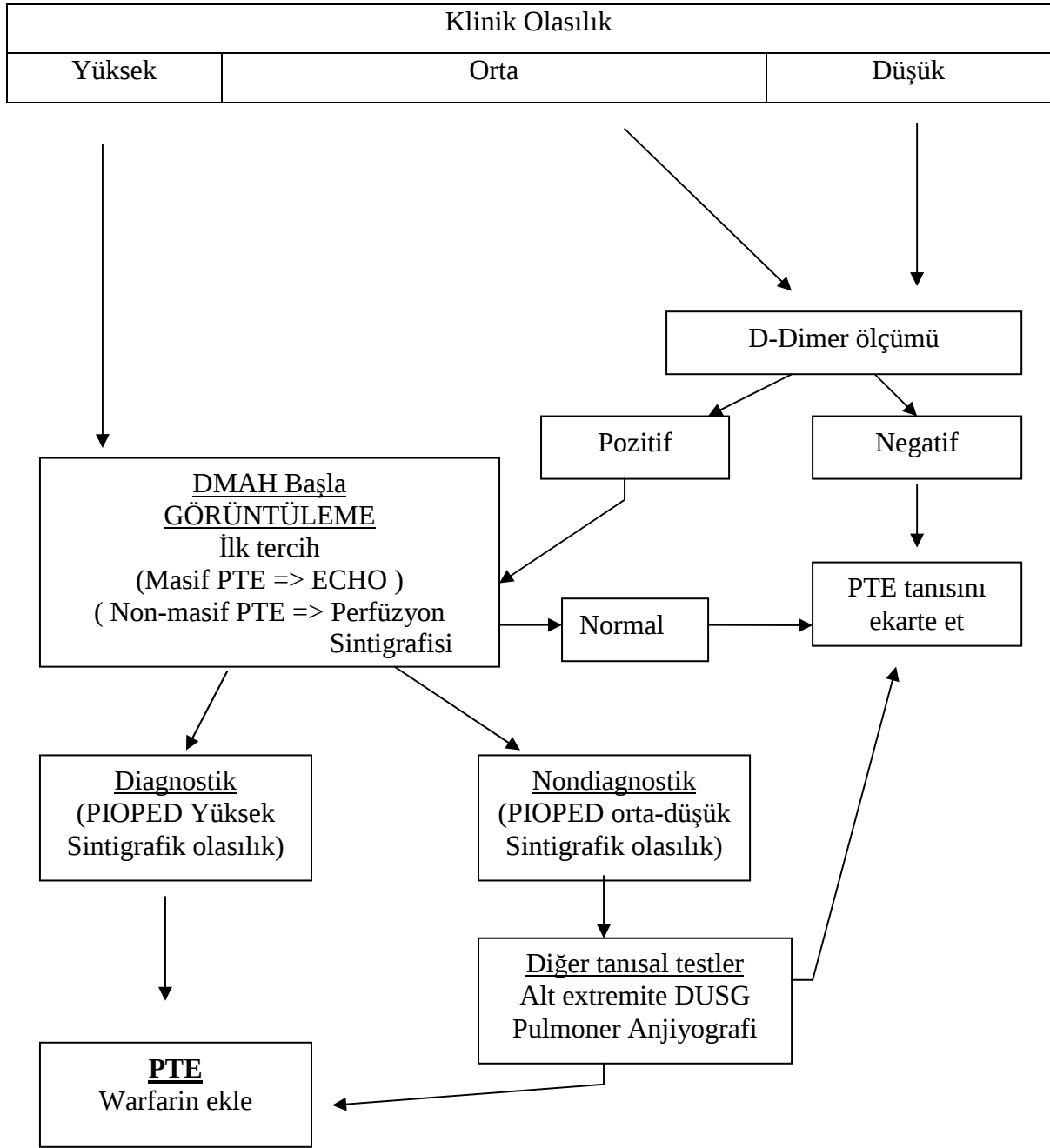
Hastaların arşiv dosyalarına dayanılarak vakaların tedavi öncesi bazı klinik ve laboratuvar parametreleri (Demografik veriler, semptom ve fizik muayene bulguları, risk faktörleri, klinik olasılıkları, D-Dimer-ECHO-EKG-PAAC-AKG-P(A-a)O₂-Akciğer Sintigrafisi-Alt Ext.DUSG-Konvansiyonel Toraks BT-Herediter trombofili test sonuçları) standardize edilmiş kayıt formuna kaydedildi (Resim 1 ve 2).

Çalışmanın yapıldığı dönemde hastaların klinik olasılık skorları Hyers klinik skarlama sistemiyle belirlenmişti. Düşük olasılıklı olanlar D-Dimer sonucuna da bakılarak ekarte edildiği ve kliniğimizde yatırılmadığından, hiçbir olgumuzda Hyers sistemine göre düşük olasılıklı değildi. Hastaların dosya verilerine dayanılarak ayrıca Wicki ve Wells klinik olasılık skarlama sistemleriyle de klinik olasılıkları belirlendi ve 3 sistem arasında karşılaştırma yapıldı. Hyers,Wicki ve Wells klinik olasılık skarlama sistemleri kriterleri Tablo 4,5 ve 6’da sunulmuştur.

V ve Q sintigrafileri sırasıyla 30mci Tc99m DTPA inhalasyonu ve 30mci Tc99m makroalbumin agreagatın intravenöz yolla uygulanması ile yapıldı. Hastaların D-Dimer düzeyleri “Turbidimetric İmmunoassay” yöntemiyle ölçülmüştü. Bu yöntem tanısal değeri Simpli Red yöntemine yakın bir yöntem olarak kabul edilmektedir.

Dosya incelemelerinde hereditör trombofili araştırması yapılan hastalarda alınan sonuçlar değerlendirildi ve literatürde önerilen uygun zamanlamada(117) testlerin yapılıp, yapılmadığı araştırıldı.

İstatistiksel analiz için veriler SPSS 11.0 istatistik programı ile değerlendirildi. Burada belirtici istatistikler (Ortalama, standart sapma, standart hata), klinik skoruna göre hasta grupları arasında semptom süresi, tanı süresi, yatış süresi, semptom ve bulguların sıklığı açısından farkın anlamlılığının tespitinde Fisher's Exact testi, klinik skorlama sistemlerinin uyum yüzdelerinin tespitinde Student's t testi, klinik skorlama olasılığıyla pozitif sintigrafi sonucu arasındaki ilişkinin ve D-Dimer düzeyiyle semptom süresi arasındaki ilişkinin karşılaştırılmasında Chi-Square testi, klinik olasılık skoru ve masif-nonmasif PTE gruplarının ortalama D-Dimer düzeylerinin karşılaştırılmasında Student's t testi kullanıldı.



Şekil 5. Ocak 2000- Aralık 2005 arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde PTE tanısında kullanılan algoritma

PTE HASTALARI İÇİN KAYIT FORMU

Adı-soyadı		Yaş-cinsiyet	
Protokol no		Semptom Süresi	
Arşiv dosya no		Tanı Süresi	
Yatış tarihi		Çıkış tarihi	
SEMPТОMLAR			
Başlangıç ve seyir tipi		Bayılma	
Ani pöretik göğüs ağrısı		Yorgunluk	
Ani başlayan dispne		Öksürük	
Substernal göğ. ağrısı		Kanlı balgam çıkarma	
Çarpıntı		Diğer	
FİZİK MUAYENE BULGULARI			
Nabız		Bilinç Kaybı	
Taşikardi		Kollaps (Masif PE)	
Solunum Sayısı /dk		Hepatomegali	
Takipne		TA (Sistolik/Diastolik)	
Ateş		Hipotansiyon	
Diğer sağ kalp yetmezlik bulguları		Siyanoz	
RİSK FAKTÖRLERİ			
MAJÖR		MİNÖR	
KLİNİK OLASILIK (Hangi skorlamaya göre)			
Skorlama Sistemi	Düşük Klinik Olasılık	Orta Klinik Olasılık	Yüksek Klinik Olasılık
HYERS			
WICKİ			
WELLS			
ECHO BULGULARI			
Normal ECHO Sonucu		Paradox İVS hareketi	
Akut Kor Pulmonale (sağ ventrikül hipertrofisi olmaksızın)		Sağ ventrikül serbest duvar hipokinezi	
Sağ kalp boşluklarında genişleme		Valvülopati (MY, TY, vs.)	
Pulmoner hipertansiyon (PHT varsa mmHg olarak düzeyi)		Sol ventrikül diastolik disfonksiyonu	
Sağ atriumda trombus		Diğer	
EKG BULGULARI			
Normal EKG Sonucu		S1Q3T3/S1Q3 paterni	
Sinüzal Taşikardi		Akut sağ ventrikül yüklenme bulgusu	
Nonspesifik S-T ve T değişiklikleri		Sağ prekordiyal T inversiyonu	
Sağ dal bloğu		Pseudo infarktüs	
P Pulmonale		Diğer	

Resim 1: PTE hastaları için kayıt formu (ön yüz)

AKCİĞER SİNTİGRAFİSİ		Sintigrafik Olasılık	
Yok (...)	Var (...)	Normal	
	V/Q sintigrafisi (...)	Düşük olasılık	
		Orta olasılık	
	Q sintigrafisi (...)	Yüksek Olasılık	
ALT EXT. DOPPLER USG			
Yok (...)	Var (...)		
Patolojik bulgu saptanmışsa işaretleyiniz		Tromboz	
		Venöz yetmezlik	
		Tromboflebit	
PA AKCİĞER GRAFİSİ			
Lineer Atelektazi		Plevral Effüzyon	
Pulm.Parankimal konsolidasyon		Plevral tabanlı opasite	
Periferik Oligemi		Diyafragma elevasyonu	
Genişlemiş santral pulm. arter		Hiler arter amputasyonu	
ARTER KAN GAZI ANALİZİ			
Yok (...)	Var (...)		
	PH		
	PaO2		
	PCO2		
	SaO2		
	HCO3		
	P(A-a) O2		
D – DİMER (Kullanılan kit ve referans değerleri ile)			
Ölçülmemiş (...)	Ölçülmüş (...) => sonuç ve laboratuvar referans aralığı:		
KONVANSİYONEL TORAKS BT BULGULARI			
HEREDİTER TROMBOFİLİ TESTLERİ			
Protein C		Faktör 5 Leiden	
Protein S		Homosistein	
Antitrombin III		Von Willebrand Faktör	
Faktör 8		Protrombin G20210A Mutasyonu	
Faktör 9		Metiltetrahidrofolatredüktaz	
Faktör 7		Diğer	
ÖLÜM	Var (...)	Yok (...)	

Resim 2: PTE hastaları için kayıt formu (arka yüz)

Tablo 3. PTE Hastalarında klinik risk faktörleri(10) :

MAJÖR RİSK FAKTÖRLERİ (Relatif risk 5-20)		
Cerrahi (Profilaksi kullanımı riski oldukça düşürür)	1-Major abdominal / pelvik operasyonlar 2-Diz / kalça replasmanı 3-Postoperatif yoğun bakım	
Obstetrik	1-Hamileliğin son dönemi 2-Sezeryan 3-Puerperium	
AltExtremite Problemleri	1-Fraktür 2-Variköz venler	
Malignensi	1-Abdominal / pelvik maligniteler 2-İlerlemiş / metastatik maligniteler	
Mobilitede Azalma	1-Hospitalizasyon 2-Yoğun bakım	
Diğerleri	Geçirilmiş venöz tromboemboli (VTE)	
MİNÖR RİSK FAKTÖRLERİ (Relatif risk 2-4)		
Kardiyovasküler	1-Konjenital kalp hastalığı 3-Hipertansiyon 5-Santral venöz katater	2-Konjestif kalp yetmezliği 4-Yüzeyel venöz tromboz
Östrojen	1-Oral kontraseptif	2-Hormon replasman tedavisi
Diğerleri	1-KOAH 3-Okkült malignensi 5-Uzun mesafeli sedanter yolculuk 7-Diğer (inflamatuar barsak hast., nefrotik sendrom, kr.dializ, Behçet hast., myeloproliferatif hast., paroksizmal nokturnal hemoglobinüri)	2-Nörolojik sakatlık 4-Trombotik hastalıklar 6-Obesite

Tablo 4. Hyers klinik skorlama sistemi(56) :

DÜŞÜK KLİNİK OLASILIK	1-Risk faktörü yok 2-Başka bir nedene bağlanabilen akut nefes darlığı, takipne, plöretik göğüs ağrısı 3-Başka bir nedene bağlanabilen radyoloji, kan gazı anormalliği
ORTA KLİNİK OLASILIK	Yüksek ve düşük olasılık kriterlerine uymayan
YÜKSEK KLİNİK OLASILIK	1-Risk faktörü var 2-Nedeni açıklanamayan akut nefes darlığı, takipne, plöretik göğüs ağrısı 3-Nedeni açıklanamayan radyolojik bulgu, AKG anormalliği

Tablo 5. Wicki klinik skorlama sistemi(62) :

Parametreler	Puan
Geçirilmiş PTE / DVT öyküsü	+ 2
Nabız > 100 / dakika	+1
Yakında operasyon öyküsü	+3
Yaş 60-79 arası	+1
Yaş $\geq$ 80	+2
PaCO ₂ < 35 mmHg	+2
PaCO ₂ 35-39 mmHg arası	+1
PaO ₂ < 49 mmHg	+4
PaO ₂ 49-59 mmHg	+3
PaO ₂ 60-71 mmHg	+2
PaO ₂ 72-82 mmHg	+1
Akciğer grafisinde bant atelektaziler	+1
Akciğer grafisinde diyafragma elevasyonu	+1
KLİNİK OLASILIK	
Düşük olasılık	0-4
Orta olasılık	5-8
Yüksek olasılık	$\geq$ 9

Tablo 6 . Wells klinik skorlama sistemi(63) :

Parametreler	Puan
Geçirilmiş PTE / DVT öyküsü	+ 1.5
Nabız sayısı > 100 / dakika	+1.5
Operasyon/immobilizasyon	+1.5
DVT klinik bulguları	+3
Alternatif tanı olasılığı PTE olasılığından düşük	+3
Hemoptizi	+1
Malignite	+1
KLİNİK OLASILIK	
Düşük olasılık	0-4
Orta olasılık	5-8
Yüksek olasılık	$\geq$ 9

D.BULGULAR

Çalışmada Ocak 2000-Aralık 2005 tarihleri arasında PTE tanısıyla Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde yatan 108 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi.

Vakaların 54 (% 50)'ü erkek, 54 (% 50)'ü kadın ve ortalama yaş erkeklerde 47.9 ± 17.2 (range: 22-82), kadınlarda 50.5 ± 18.4 (range: 24-80) yıl idi.

Vakaların klinikte ortalama yatış süresi 14.7 ± 8.9 (range: 1-53) gün olarak saptandı. Hyers klinik skoru orta olan grupta bu süre 17 gün, yüksek olasılıklı grupta 14 gün olarak saptandı ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Hastaların semptomların başlangıcından hastaneye başvurusuna kadar geçen süre (semptom süresi) ortalama 3.5 ± 3.2 (range: 1-16) gün olarak saptandı. Hyers klinik skoru orta olan grupta bu süre 5.5 gün, yüksek olasılıklı grupta 2.8 gün olarak saptandı ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.02$).

Çalışmamızda yüksek klinik olasılıklı hastalarda orta klinik olasılıklı hastalara göre hem semptom süresi hem de hospitalizasyon süresi anlamlı olarak daha kısa saptandı. Bunun yüksek klinik olasılıklı hasta grubunda muhtemelen hastanın kliniğinin daha ağır olması nedeniyle hastaneye daha erken başvurusuna ve başvurudan itibaren daha hızlı başlanılan tedavi uygulamalarıyla hospitalizasyon süresinin ksalmasına yol açtığı düşünülmüştür.

Hastaların semptom başlangıcından PTE tanısı konuluncaya kadar geçen süre (tanı süresi) ortalama 5.59 ± 4.19 (range: 1-21) gün olarak saptandı. Hyers klinik skoru orta olan grupta bu süre 8.86 gün, yüksek olasılıklı grupta 4.45 gün olarak saptandı ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Tanıya kadar geçen sürenin 88 (% 81.5) hastada 0-7 gün, 20 (% 18.5) hastada 8-30 gün arasında olduğu saptandı.

Hastalarda en sık bildirilen semptomlar ani başlangıçlı dispne ve plöretik vasıflı göğüs ağrısıydı. Hastadan veya yakınlarından alınan anamnez bilgilerine göre kaydedilen semptomların sıklık yüzdeleri Tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 9. Hastada bildirilen bazı semptomlar ve yüzdeleri:

SEMPATOM	Var (%)	Yok (%)
Ani başlangıçlı nefes darlığı	94.4	5.6
Plöretik vasıflı göğüs ağrısı	94.4	5.6
Çarpıntı	87	13
Öksürük	46.3	53.7
Kanlı balgam çıkarma (hemoptizi)	42.6	57.4
Bayılma öyküsü	16.7	83.3
Substernal göğüs ağrısı	14.8	85.2
Yorgunluk / Halsizlik	7.4	92.6

Hastaların FM’de en sık saptanan bulgu taşikardiydi. Hastaların yapılan FM’de saptanan bazı klinik bulguların sıklık yüzdeleri Tablo 10’da sunulmuştur.

Tablo 10. Hastalarda saptanan bazı FM bulguların sıklık yüzdeleri:

FM Bulgusu	Var (%)	Yok (%)
Taşikardi	79.6	20.4
Taşipne	75.9	24.1
Siyanoz	25.9	74.1
Hipotansiyon	11.1	89.9
Ateş (>37.5 °C)	7.4	92.6
Bilinç kaybı	5.6	94.4
Sağ kalp yetmezlik bulguları (Venöz Dolgunluk,S3,P2,Sistolik üfürüm, Hepatomegali)	3.7	96.3
Şok / Kollaps	3.7	96.3

Hastaların dakika nabız sayısı ortalaması 104.2 ± 9.6 (range: 84-120) atım/dakika, dakika solunum sayısı ortalaması 30.07 ± 8.12 (range: 14-64) /dakika, sistolik TA ortalaması 113.6 ± 24.5 (range: 50-210) mmHg, diastolik TA ortalaması 71 ± 13.9 (range: 35-140) mmHg olarak saptandı

Hastalardaki semptom ve bulguların Hyers skorlamasına göre yüksek olan grupta orta olasılıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık saptananlar şunlardı: Ani başlangıçlı nefes darlığı ($p<0.01$) ve plöretik vasıflı göğüs ağrısı ($p<0.05$). Diğer semptom ve bulgular açısından orta ve yüksek olasılıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hastalarda saptanan risk faktörleri incelendiğinde 62 (% 57.4) hastada 1 majör risk faktörü, 18 (% 16.6) hastada 1 majör ve 1 minör risk faktörü, 8 (% 7.4) hastada 1 minör risk faktörü, 6 (% 5.5) hastada 2 majör risk faktörü, 6 (% 5.5) hastada 2 majör ve 1 minör risk faktörü, 4 (% 3.7) hastada 2 majör ve 2 minör risk faktörü, 4 (% 3.7) hastada 2 minör risk faktörü mevcut olduğu saptandı. Herhangi bir risk faktörü saptanmayan hasta yoktu.

Major risk faktörü saptanan 96 hastada toplam 112 adet major risk faktörü saptandı (Bazı hastalarda birden fazla major risk faktörü mevcut olduğundan) Hastalarda en sık saptanan major risk faktörü % 28.6 ile cerrahi operasyon geçirme öyküsü olarak saptandı. Hastalarda kaydedilmiş olan major risk faktörleri Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11. Hastalardaki major risk faktörleri:

MAJÖR RİSK FAKTÖRLERİ	Sayı (n)	Yüzde %
Cerrahi operasyon geçirme	32	28.6
Fraktür	28	25
Mobilitede azalma	20	17.9
Alt ekstremitelerde variköz venler/DVT	19	16.9
Malignensi	10	8.9
Geçirilmiş VTE öyküsü	3	2.7
TOPLAM	112	100

Hastaların geçirdiği cerrahi operasyonlar incelendiğinde en sık saptanan % 43.6 ile sezeryan operasyonuydu. Cerrahi operasyon geçirme öyküsü olan hastalarda cerrahi operasyon ile semptomların başlangıcı arasında geçen süreler bakıldığında ortalama 8.6 ± 7.7 (range: 2-30) gün olarak saptandı. Bu intervalin en kısa olduğu operasyon tipi ortalama 6 gün ile anevrizma operasyonu, en uzun olduğu operasyon tipi ise ortalama 20 gün ile boyun operasyonu olarak saptandı. Geçirilmiş olan cerrahi operasyon türleri Tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12. Geçirilen cerrahi operasyon türleri:

CERRAHİ OPERASYON	Hasta (n)	%	Op. ile semptomlar arası ortalama süre (gün)
Sezeryan	14	43.6	6.43
Pelvik operasyon	4	12.5	9.5
Abdominal (kolesistektomi,GİS op.)	8	25	10.5
Anevrizma	2	6.3	6
Diz	2	6.3	7
Boyun	2	6.3	20
TOPLAM	32	100	--

Majör risk faktörü olarak toplam 28 hastada saptanan fraktürlerin yeri incelendiğinde 18 (% 64.3)’inin bacakta, 8 (%28.6)’inin uylukta ve 2 (% 7.1)’inin kalçada olduğu belirlendi.

Minör risk faktörü saptanan 40 hastada toplam 48 minör risk faktörü mevcuttu (Bazı hastalarda birden fazla minor risk faktörü mevcut olduğundan). Hastalarda en sık saptanan minör risk faktörü % 35.5 ile KOAH varlığı olarak saptandı. Hastalarda kaydedilmiş olan minör risk faktörleri Tablo 13’te sunulmuştur.

Hastalardaki mevcut risk faktörleri ve klinik bulgular ışığında her hasta için ayrı ayrı 3 farklı skorlama sistemine göre klinik olasılık skorları belirlendi. Klinik skorlama sonuçları Tablo 14’te sunulmuştur. Yüksek klinik olasılıklı hasta oranı Hyers skorlama sisteminde % 74 olarak saptandı ve diğer iki skorlama sisteminden (Wicki’de bu oran % 20, Wells’te ise % 37 bulunmuştu) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı($p<0.05$).

Tablo 13. Hastalardaki minor risk faktörleri:

MİNÖR RİSK FAKTÖRLERİ	Hasta (n)	Yüzde %
KOAH	17	35.5
Hipertansiyon	15	31.3
Konjestif kalp yetmezliği	10	20.9
Trombotik hastalıklar	2	4.1
Yüzeyel venöz tromboz	2	4.1
Kr. Dializ	2	4.1
TOPLAM	48	100

Tablo 14. Üç farklı klinik skorlama sistemine göre hastaların klinik olasılık sonuçları:

SKORLAMA SİSTEMİ	Düşük Olasılık	Orta olasılık	Yüksek olasılık
HYERS	0	28 (% 25.9)	80 (% 74.1)
WICKİ	16 (% 14.8)	70 (% 64.8)	22 (% 20.4)
WELLS	4 (% 3.7)	64 (% 59.3)	40 (% 37)

Hastaların 84 (% 77.8)’ünde üç farklı klinik skorlama sisteminin en az birinde farklı bir klinik olasılık skoru saptanırken 24 (% 22.2) hastada ise her 3 sistem ile elde edilen sonuçlar aynıydı.

Çalışmada değerlendirmeye alınan üç farklı klinik olasılık skorlama sisteminin sonuçlarının arasındaki uyum yüzdeleri Student's t testi ile değerlendirildi. Bu analize göre Wicki-Wells ($r_{\text{wicki-wells}}=0.231$ $p<0.01$) ile Wells-Hyers ($r_{\text{wells-hyers}}=0.285$ $p<0.01$) arasındaki uyum anlamlı bulunurken, Wicki-Hyers arasındaki uyum yüzdesi anlamsız bulundu ($r_{\text{wicki-hyers}}=0.127$ $p>0.05$). En yüksek uyum katsayısı Wells-Hyers arasında saptandı ($r_{\text{wells-hyers}}=0.285$)

Tanısal amaçla toplam 102 hastaya akciğer radyonüklit sintigrafisi (100 hasta perfüzyon, 2 hasta V/Q sintigrafisi) çekilmiş olup PIOPED kriterlerine(75,76) göre 82 (% 80.4)'i yüksek sintigrafik olasılıklı, 16 (% 15.7)'sı orta sintigrafik olasılıklı, 4 (% 3.9)'ü düşük sintigrafik olasılıklı olarak raporlandığı saptandı.

Klinik skorlama sistemlerinde hastaların aldığı klinik olasılık sonuçları ile sintigrafik inceleme sonuçlarının karşılaştırılmasına ait veriler Tablo 15,16 ve 17'de sunulmuştur.

Tablo 15. Hyers klinik skorlama sistemine göre hastalardaki sintigrafi sonuçları:

HYERS KLİNİK OLASILIK SKORLAMA SİSTEMİ	Düşük sintigrafik Olasılık	Orta sintigrafik olasılık	Yüksek sintigrafik olasılık
Düşük klinik olasılık (n=0)	0	0	0
Orta klinik olasılık (n=24)	0	4 (% 16.6)	20 (% 83.4)
Yüksek klinik olasılık (n=78)	4 (% 5.1)	12 (% 15.4)	62 (% 79.5)

Tablo 16. Wicki klinik skorlama sistemine göre hastalardaki sintigrafi sonuçları:

WICKİ KLİNİK OLASILIK SKORLAMA SİSTEMİ	Düşük sintigrafik Olasılık	Orta sintigrafik olasılık	Yüksek sintigrafik olasılık
Düşük klinik olasılık (n=16)	2 (% 13)	4 (% 25)	10 (% 62)
Orta klinik olasılık (n=66)	2 (% 3.1)	8 (% 12.1)	56 (% 84.8)
Yüksek klinik olasılık (n=20)	0	4 (% 20)	16 (% 80)

Tablo 17. Wells klinik skorlama sistemine göre hastalardaki sintigrafi sonuçları:

WELLS KLİNİK OLASILIK SKORLAMA SİSTEMİ	Düşük sintigrafik Olasılık	Orta sintigrafik olasılık	Yüksek sintigrafik olasılık
Düşük klinik olasılık (n=4)	0	2 (%50)	2 (% 50)
Orta klinik olasılık (n=58)	4 (% 6.9)	8 (% 13.8)	46 (% 79.3)
Yüksek klinik olasılık (n=40)	0	6 (% 15)	34 (% 85)

Wicki skorlamasına göre düşük klinik olasılıklı olarak sınıflanan 16 hastanın 10 (%62)'unda sintigrafi sonucu yüksek sintigrafik olasılıklı olarak saptandı, Wells skorlamasına göre düşük klinik olasılıklı olarak sınıflanan 4 hastanın 2 (%50)'sinde sintigrafi sonucu yüksek sintigrafik olasılıklı olarak saptandı

Klinik skoreleme sistemlerine göre orta klinik olasılıklı olarak sınıflanan hastalardaki sintigrafi sonuçları incelendiğinde her 3 yöntemde de en sık yüksek sintigrafik olasılık (Hyers'de % 83.4, Wicki'de % 84.8, Wells'te % 79.3) saptandı ve düşük-orta sintigrafik olasılıklı gruplarla aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0.05$).

Klinik skoreleme sistemlerine göre yüksek klinik olasılıklı olarak sınıflanan hastalardaki sintigrafi sonuçları incelendiğinde her 3 yöntemde de en sık yüksek sintigrafik olasılık (Hyers'de % 79.5, Wicki'de % 80, Wells'te % 85) saptandı ve düşük-orta sintigrafik olasılıklı gruplarla aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0.05$).

Yüksek klinik olasılıklı olarak değerlendirilip yapılan sintigrafide düşük sintigrafik olasılıklı sonuç sadece Hyers skorlamasına göre 2 hastada saptandı, diğer skoreleme sistemlerinde bu durum saptanmadı

Hyers skorlamasında orta klinik olasılıkta tanımlanan hastaların % 16.6'sında orta sintigrafik olasılık saptadı ve bu grupta hiç düşük sintigrafik olasılık saptanmadı. Yüksek klinik olasılıklı grupta ise sadece 4 (%5.1) hastada düşük sintigrafik olasılıklı sonuç alındı. Hyers'e göre düşük klinik olasılıklı hiç hasta yokken, orta klinik olasılıklı grupta hiç düşük sintigrafik olasılıklı sonuç yoktu.

Çalışmamızda hem klinik olasılığı hem de sintigrafik olasılığı yüksek olan 62 hastanın dışında kalan ve sintigrafik olasılıkla klinik olasılığı uyumsuz olan 46 hastanın tanıları öneriler doğrultusunda klinik bulgular ve diğer tanı yöntemleriyle konulmuştu. Hem sintigrafik hem de klinik olasılığı düşük olan hasta yoktu (çünkü bu hastalarda acil servisteki değerlendirme ve gözlem sırasında klinik olasılık ve D-Dimer sonucu ile PTE ön tanısı ekarte edilmiş ve dolayısıyla kliniğe yatırılmamıştır).

Dosyası incelenen 108 hastanın 100’de D-Dimer düzeyleri ölçülmüştü. Ölçüm yapılan 100 hastanın 10’unda sonuç laboratuvar referans aralığında, 90’ında referans aralığından yüksek saptandı(laboratuvar referans aralığı: 0-278 ng/ml). D-Dimer düzeyi normal çıkan hastalarda ortalama düzey 194.8 ng/ml, yüksek çıkan hastalarda ortalama 1007.06 ng/ml olarak saptandı.

Her üç klinik skorumada sisteminde de düşük ve orta olasılıklı hasta gruplarında D-Dimer düzeyi normalden yüksek çıkan hasta sayısı daha fazlaydı.Klinik olasılık skorlarına göre hastaların D-Dimer düzeylerinin inceleme sonuçları Tablo 18’de sunulmuştur.

Tablo 18. Klinik olasılık skorlarına göre hastaların D-Dimer düzey analiz sonuçları:

KLİNİK SKORLAMA (n=102)	D-Dimer NORMAL	D-Dimer YÜKSEK
HYERS		
Düşük klinik olasılık	0	0
Orta klinik olasılık	5	21
Yüksek klinik olasılık	3	71
WICKİ		
Düşük klinik olasılık	4	12
Orta klinik olasılık	5	59
Yüksek klinik olasılık	2	18
WELLS		
Düşük klinik olasılık	0	4
Orta klinik olasılık	7	53
Yüksek klinik olasılık	2	40

Wells skorlamasına göre düşük klinik olasılıklı hasta grubunda D-Dimer düzeyi normal olan hiç hasta yoktu. Dolayısıyla hiçbir PTE hastası ekarte edilemiyordu. Bu nedenle Wells skorlaması ve D-Dimer düzeyiyle hiç bir PTE hastasının atlanmadığını söyleyebiliriz.Bizde kullanılan D-Dimer düzeyi Hyers klinik skorlamasına göre orta klinik olasılığı ekarte etmede bize yanlış sonuç verebilir. Dolayısıyla D-Dimer düzeyi düşük klinik olasılığı ekarte etmede kullanılmalıdır.

Hyers klinik olasılık skorumada sisteminde göre orta klinik olasılıklı hasta grubunda ortalama D-Dimer düzeyi 1093.8 ng/ml, yüksek klinik olasılıklı hasta grubunda ise 866.8 ng/ml olarak saptandı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışmaya alınan tüm hastalar içinde 12 hastada hemodinaminin instabil olduğu masif PTE tablosu saptandı. Klinik takip sırasında bunların 2'sinin trombolitik tedavi verilmek üzere Kardiyoloji kliniğine transfer edildiği saptandı. Masif PTE saptanan hasta grubunda ortalama D-Dimer düzeyi 1239.5 ng/ml olarak saptanırken, nonmasif PTE'li hasta grubunda ortalama D-Dimer düzeyi 896.7 ng/ml olarak saptandı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Çalışmamızda D-Dimer düzeyi normal çıkanlarda ortalama semptom süresi 3.40 ± 3.50 gün, D-Dimer yüksek çıkanlarda 3.35 ± 2.83 gün saptandı ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Hastalarda yapılan EKG sonuçları incelendiğinde en sık saptanan bulgu % 46.3 sinüzal taşikardiydi. Hastalarda saptanan EKG bulgularına ait veriler Tablo 19'da sunulmuştur.

Tablo 19. Hastalarda saptanan EKG bulguları:

EKG Bulguları	Hasta (n)	Yüzde %
Sinüzal taşikardi	50	46.2
Nonspesifik ST ve T değişiklikleri	35	32.4
Sağ dal bloğu	9	8.4
P-Pulmonale	5	4.6
S1Q3T3 paterni	3	2.8
Akut sağ ventrikül yüklenmesi	2	1.9
Normal EKG	4	3.7
Toplam	108	100

Hastaların sintigrafik olasılığıyla saptanan EKG bulguları karşılaştırıldığında Düşük sintigrafik olasılıklı olarak tanımlanan 4 hastanın tümünde sinüzal taşikardi; orta sintigrafik olasılıklı olarak tanımlanan 16 hastanın 4'ünde normal EKG, 6'sında sinüzal taşikardi, 6'sında nonspesifik ST ve T değişiklikleri saptanırken; yüksek sintigrafik olasılıklı 82 hastanın 36'ında sinüzal taşikardi, 28'inde nonspesifik ST ve T değişiklikleri,

10'unda sağ dal bloğu, 4'ünde P-Pulmonale, 2'sinde akut sağ ventrikül yüklenmesi bulguları, 2'sinde S1Q3T3 paterni saptanmıştır. Bu sonuçlarda da görüldüğü gibi PTE'yi daha olasılıkla düşündürebilecek EKG bulguları yüksek sintigrafik olasılıklı hasta grubunda saptanmıştır.

Hastaların tümünde ECHO yapıldığı saptandı. ECHO sonuçları incelendiğinde en sık saptanan bulgunun % 44.4 ile “sağ kalp boşluklarında genişleme + pulmoner hipertansiyon (PHT)” olduğu saptandı. Hastaların ECHO sonuçları Tablo 20'de sunulmuştur..

Tablo 20. Hastalarda saptanan ECHO bulguları:

ECHO Bulguları	Hasta (n)	Yüzde %
Sağ kalp boşluklarında genişleme + Pulmoner Hipertansiyon (PHT)	48	44.4
Sağ kalp boşluklarında genişleme + interventriküler septumda paradoksal hareket (PHT olmaksızın)	12	11.2
Valvülopati (hafif mitral yetmezlik veya hafif triküspit yetmezliği)	6	5.6
Sağ atriumda trombus	2	1.9
Sol ventrikül diastolik disfonksiyonu	6	5.6
Sağ ventrikül serbest duvar hipokinezisi	2	1.9
Normal	32	29.4
<i>Toplam</i>	<i>108</i>	<i>100</i>

Sintigrafik olasılık sonuçlarıyla ECHO bulguları birlikte değerlendirildiğinde düşük sintigrafik olasılık bildirilen hastalarda % 50 normal ECHO, % 50 Sağ kalp boşluklarında genişleme + interventriküler septumda paradoksal hareket (PHT olmaksızın), orta sintigrafik olasılıklı hastalarda % 50 normal ECHO, % 25 Sağ kalp boşluklarında genişleme + Pulmoner Hipertansiyon (PHT), yüksek sintigrafik olasılıklı hastalarda % 48.7 Sağ kalp boşluklarında genişleme + Pulmoner Hipertansiyon (PHT), % 22 normal ECHO bulguları saptanmış. Yüksek sintigrafik olasılıklı hastalarda düşük ve orta sintigrafik olasılıklı hastalara göre patolojik ECHO oranı anlamlı düzeyde yüksek saptandı($p<0.05$).

ECHO incelemesi sonucu PHT saptanan 48 hastanın ölçülen pulmoner arter basınç değerlerinin ortalaması 64.57 ± 25.09 (range: 35-150) mmHg olarak saptandı

Hastalarda tanısal amaçla yapılan bir diğer radyolojik inceleme olan bilateral alt ekstremitte DUSG toplam 102 hastada çekilmiş olduğu saptandı. DUSG sonuçları analiz edildiğinde 74 (%72.5) hastada normal bulgular, 28 (% 27.5) hastada ise venlerde trombüs saptanmış. DUSG’de trombüs saptanan 28 hastanın 2 (% 7.2)’inin orta sintigrafik olasılıklı, 26 (% 92.8)’inin yüksek sintigrafik olasılıklı grupta yer aldığı saptandı.

Çalışmada incelenen tüm hastalarda PAAC grafisinin çekildiği saptandı. Başvuru sırasındaki PAAC grafisi incelendiğinde 12 (% 11.1) hastada normal bulgular, 22 (% 20.4) hastada PAAC grafisinde bir adet patolojik bulgu, 60 (% 55.5) hastada PAAC grafisinde iki adet patolojik bulgu, 14 (% 13) hastada PAAC grafisinde üç adet patolojik bulgu olduğu saptandı. PAAC grafisinde patolojik bulgu saptanan 96 hastanın PAAC grafilerinde toplam 184 adet patolojik bulgu saptandı. PAAC grafilerinde en sık saptanan patolojik bulgu % 21.7 ile plevral effüzyon, ikinci sırada % 20.6 ile plevral tabanlı opasiteydi. Saptanan patolojik bulgulara ait veriler Tablo 21’de sunulmuştur.

Tablo 21. PAAC grafilerinde saptanan patolojik bulgular:

PAAC Bulguları	Sayı <i>n</i>	Yüzde %
Plevral effüzyon	40	21.7
Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)	38	20.6
Lineer Atelektazi	35	19
Parankimal konsolidasyon	35	19
Diafragma elevasyonu	21	11.5
Genişlemiş santral PA (Fleischner işareti)	12	6.5
Periferik Oligemi (Westermarck işareti)	3	1.7
Toplam	184	100

Plevral effüzyon saptanan 40 hastanın 6 (% 15)’ında transüda, 19 (% 47.5)’unda eksüda vasıflı mayi saptanırken, 15 (% 37.5) hastada ise plevral mayinin biyokimyasal analizi yapılmamıştı.

Tanısal amaçla yapılan bir diğer laboratuvar testi olan arteriyel kan gazı (AKG) analizi toplam 106 hastada yapılmıştı. İncelememize esas olarak ilk başvuru anındaki oksijen destek tedavisi görmeden alınan AKG analiz raporları alındı. 6 (% 5.7) hastada

normal sonuç alınırken 100 (% 94.3) hastada patolojik sonuç paternleri saptandı. En sık % 31 ile “Respiratuar Alkaloz” paterni saptandı. AKG analiz sonuçları Tablo 22’de sunulmuştur.

Tablo 22. AKG analizinde saptanan patolojik paternler:

AKG Bulguları	Hasta n	Yüzde %
Respiratuar Alkaloz	33	31.1
Respiratuar Alkaloz + Hipoksemi	28	26.4
Sadece Hipoksemi	24	22.6
Respiratuar Alkaloz + Metabolik Alkaloz + Hipoksemi	7	6.6
Respiratuar Asidoz + Hipoksemi	8	7.6
Normal AKG analiz sonucu	6	5.7
Toplam	106	100

Hastaların oksijen desteği almadan ilk başvuru anındaki AKG analiz sonuçlarından alveolo arteryel oksijen gradyentleri ($P(A-a)O_2$) hesaplandı. Hesaplama formülünde Diyarbakır için atmosferik basınç(P_{baro}) deniz seviyesinden yüksekliğine uygun olarak 702 mmHg olarak alındı. Her hasta için $P(A-a)O_2$ aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$P(A-a)O_2 = PAO_2 - PaO_2$$

$$PAO_2 = [FiO_2 * (P_{baro} - P_{H_2O})] - P_{CO_2} / R$$

$$P_{H_2O} = 47 \text{ mmHg} \quad P_{baro} = 702 \text{ mmHg} \quad R = 0.8$$

AKG ölçümü yapılan 106 hastada yapılan analiz sonucu 27 (% 25.5) hastada $P(A-a)O_2$ normal sınırlarda, 11 (% 10.4) hastada $P(A-a)O_2$ normalden düşük ve 68 (% 64.2) hastada $P(A-a)O_2$ normalden yüksek saptandı.

Çalışmaya alınan hastalarının dosyalarının incelenmesi neticesinde 12 (% 11.1) hastada Konvansiyonel Toraks BT çekildiği saptandı. BT çekilen 2 hastada PA ana dallarında trombüs saptanırken, 6 hastada plevral tabanlı periferik konsolidasyon, 2 hastada PA’de genişleme, 2 hastada da normal bulgular saptanmıştı

Hastalarda PTE etyolojisinde olası herediter faktörlerin araştırılması için çeşitli testler uygulanmıştı. Çalışmamızda toplam 32 (% 29.6) hastada herediter trombofili için tanısal testlerin istendiğini saptadık. Ölçülen parametreler ve sonuçlarına ait veriler Tablo 23'te sunulmuştur.

Tablo 23. Hastalarda araştırılan herediter PTE nedenleri ve sonuçları:

ARAŞTIRILAN PARAMETRE	Toplam Bakılan Hasta Sayısı	Normal Sonuç Alınan Hasta Sayısı	Düşük Sonuç veya Patolojik Genotipli Hasta Sayısı
Protein C Düzeyi	32	12	20
Protein S Düzeyi	32	16	16
AT III Düzeyi	30	26	4
Faktör 5 Leiden Gen Mutasyonu*	9	8	1 homozigot
Faktör 8 Düzeyi	10	10	-
Faktör 9 Düzeyi	4	4	-
Homosistein Düzeyi	2	2	-
Von Willebrand Faktör	4	4	-
Faktör 7 Düzeyi	4	2	2
Protrombin G20210A Mutasyonu*	8	7	1
Metiltetrahidrofolatredüktaz (MTHFR) eksikliği*	9	6	1 Homozigot 2 Heterozigot

* Akut faz veya tedavilerle sonucu etkilenmeyen herediter trombofili nedenleri

Çalışmamızda hastaların % 29.6'da herediter trombofili için tanısal testlerin istendiğini saptadık. Ancak hastaların hepsinde herediter trombofiliye ilişkin testlerin akut fazda istendiği, ayrıca bu tetkikler istenirken heparin veya warfarin kullanımının dikkate alınmadığı görüldü. Dolayısıyla, protein-C, Protein-S ve antitrombin-III düzeyindeki düşüklükler anlamlı bulunmadı. Herediter trombofilinin gerçek nedenleri olarak sadece Faktör 5 Leiden gen mutasyonu, Protrombin G20210A mutasyonu ve MTHFR eksikliği değerlendirmeye alındı ve bunların test yapılanlarda pozitiflik oranları sırasıyla %1.1, %12.5 ve %33.3 olarak saptandı.

Toplam 8 (% 4.4) hastada klinik takip sırasında ölüm geliştiği saptandı. Ex olan hastaların tümü Hyers skorlamasına göre yüksek klinik olasılıklıydı ve tümünde parenteral antikoagölan tedavi(UFH) başlanmıştı. Hastaların 5'i hastaneye başvurusunun ilk 12 saatinde ex olurken, diğer 3 hasta 12-96. saatler arasında ex olmuştur. Hastaların tümünde ECHO'da PHT saptanmıştı. Hastaların kesin ölüm nedeni kardiyak fonksiyon monitörizasyonu (kardiyak ritm, pulmoner arter basınç monitörizasyonu) ve postmortem otopsi yapılmadığından tespit edilememiştir. Ayrıca PTE ekarte edilen olguların takiplerine ait veriler olmadığından, bunlara ilişkin mortalite oranları da bilinmemektedir.

E. TARTIŞMA

Akciğer (Ac) tromboembolisi sık oluşan, ancak tanısında güçlükler yaşanan, mortalitesi yüksek bir hastalıktır(1-5). ABD’de Haziran 1985-Aralık 1986 arasında yapılan bir çalışmada kardiyovasküler sistem hastalıklarına bağlı ölümlerde PTE üçüncü sırada bildirilmiştir(13). Tanı konulamamış olgularda % 30 civarında olan mortalite erken ve doğru tanı ile %10'lara düşmektedir(103).

PTE tanısında bazı algoritmalar tanımlanmasına karşın standart bir tanı yaklaşımı yoktur(104). PTE tanısında altın standart olan anjiyografi pahalı, invazif, komplikasyonları olan ve ülkemizde her merkezde ulaşılamayan bir yöntemdir(76,105). 1970’lerden önce PTE tanısı sadece klinik bulgularla konulurken, sonra geliştirilen objektif tanı yöntemleriyle daha önce PTE tanısı konulan hastaların ancak 1/3’ünde tanının doğru olduğu gösterilmiştir(105). Günümüzde çalışmalar klinik yakınma ve bulguların PTE tanısındaki potansiyel rolünü belirlemeye odaklanmıştır(106).

PTE tanısında kullanılan yöntemin öncelikle güvenilir bir şekilde PTE’yi ekarte etmesi gerekmektedir, aksi takdirde tedavisiz bırakılan PTE yüksek mortalite riski taşır yani PTE’de kullanılan tanı yönteminin yalancı negatiflik oranının düşük olması gerekmektedir(107).

Tanıda altın standart olan pulmoner anjiyografinin her zaman ulaşılamaması nedeniyle PTE kuşkusu karşısında en azından hangi olguda ileri incelemenin gerektiğinin belirlenmesine yardımcı olacak tanı algoritmalarına gereksinim duyulmaktadır(107). British Thoracic Society(BTS) 2003 Guidelines’ı masif PTE’de görüntülemenin ilk 1 saat içinde, non-masif PTE’de ise ideal olarak ilk 24 saat içinde görüntüleme yapılmasını önermektedir. Ayrıca her hastanenin PTE tanısına yaklaşımda bir plan geliştirilmesi ve acil serviste uygulanabilecek bir tanısal görüntüleme yönteminin seçilmiş olmasını önermektedir(10). Her hastalık için tanı koyma süreci öncelikle klinik kuşku ile başlar ve klinik kuşku yapılacak incelemeler için yol gösterici olur(107). Elde edilen anamnez verileri ve klinik bulgular ışığında hastada PTE olasılığının kestirilmeye çalışılarak hangi hastada ne tür tanısal testlerin uygulanacağı ve bunların uygulanma sıralarının tespiti için klinik olasılığın belirlenmesi tanısal algoritmanın en önemli adımlarından birini oluşturur. Bu amaçla bu güne kadar çeşitli araştırmacılar tarafından PTE tanı olasılığını önceden belirleme de kullanılmak üzere değişik parametrelerin kullanıldığı klinik olasılık skorlama sistemleri geliştirilmeye çalışılmıştır(56,57,62,63).

PTE ön tanıli hastalarda klinik bulguların tanı değeri ve ileri incelemelere yönlendirmedeki önemi PIOPED ve PISA-PED gibi iki büyük prospektif çalışmayla ortaya konmuştur(64,75). BTS PTE ihtimali olan tüm hastaların klinik olasılığının tespit edilmesi ve dökümanite edilmesini önermektedir(10).

Çalışmamızın ana hedeflerinden biri literatürde kullanımı önerilen klinik skrolama sistemlerinin kliniğimizde temel tanısal test olarak kullanılan akciğer sintigrafi sonuçlarıyla karşılaştırarak sonuçlar ve kullanım kolaylığı açısından hangi sistemin uygun olabileceğinin tartışılmasıydı.

Kliniğimizde çalışmanın yapıldığı tarihler arasında ve günümüze değin rutin olarak Hyers klinik skrolama sistemi kullanılmaktadır. Çalışmamıza sadece kliniğimizde yatırılarak PTE tanısı konulan hastalar alındığı için vakalar kullanmakta olduğumuz bu sisteme göre sadece orta ve yüksek klinik olasılıklı olarak değerlendirildi. Bu durum muhtemelen düşük klinik olasılıklı hastaların acil serviste yapılan değerlendirmeler ışığında PTE tanısı ekarte edilerek kliniğe yatırılmamasına bağlı olabileceği düşünüldü. Acil servise PTE ön tanısıyla başvuran hastaların verilerine arşiv oluşturulmadığı için ulaşamadı ve çalışmaya alınamadı.

Günümüzde bir çok araştırmacı literatürde önerilmiş olan bu klinik olasılık skrolama sistemlerinin tanısal değerlerinin ve aralarındaki uyumun saptanmasına yönelik çalışmalarda bulunmuşlardır(107-109).

Çalışmamızda hastalar Hyers yöntemiyle skorlandıklarında yüksek ve orta klinik olasılık olarak sınıflanan hasta sayıları sırasıyla 80 (% 74.1) ve 28 (%25.9) olarak saptandı. Orta ve yüksek klinik olasılıklı grupta yüksek sintigrafik olasılık oranı sırasıyla %83.4 ve %75.9 olarak saptandı.

Hyers skorlamasında orta klinik olasılıklı olarak tanımlanan hastaların % 16.6'sında orta sintigrafik olasılık saptadık ve bu grupta hiç düşük sintigrafik olasılık saptanmadı. Yüksek klinik olasılıklı grupta ise sadece 4 (%5.1) hastada düşük sintigrafik olasılıklı sonuç alındı.

Wells ve arkadaşları PIOPED çalışmasındaki hastaların klinik verilerini puanlayarak standardize etmiş (çünkü PIOPED çalışmasında hastalar yüksek, orta, düşük klinik olasılıklı olarak ayrılmış olsalar da burada sınıflama standardize edilmemiştir) ve bu puanlamaya göre yüksek, orta, düşük klinik olasılık olarak tanımladıkları grupta sırasıyla %66.7, %20.5, %3.6'sına PTE tanısı konduğunu saptamışlardır(63). Çiftçi ve arkadaşlarının yaptığı 85 hastalık çalışmada Wells yöntemiyle elde ettikleri oranlar yüksek, orta, düşük klinik olasılıklı gruplarda pozitif PTE tanı oranını sırasıyla % 81, % 38, % 10

olarak saptamışlardır(107). Çalışmamızda hastalar Wells yöntemiyle skorlandıklarında yüksek, orta, düşük klinik olasılık olarak sınıflanan hasta sayıları sırasıyla 40 (% 37), 64 (% 59.3), 4 (% 3.7) olarak saptandı. Akciğer sintigrafisine göre yüksek sintigrafik olasılıklı hasta sayıları ise sırasıyla yüksek klinik olasılıklı grupta 34(% 85), orta klinik olasılıklı grupta 46(% 79.3), düşük klinik olasılıklı grupta 2(% 50) hasta olarak saptandı.Yani Wells skorlamasına göre düşük klinik olasılıklı hastaların yarısında sintigrafik olarak yüksek olasılıklı diye tanımlanmıştır.

Wicki ve arkadaşları acil servise PTE ön tanısıyla başvuran 1090 olguyla yaptıkları çalışmada yeni bir skorlama sistemi oluşturmuşlar(Tablo 5) ve buna göre yüksek, orta, düşük klinik olasılıklı gruplarda pozitif PTE tanı oranını sırasıyla % 81, % 38, % 10 olarak saptamışlardır(62). Çiftçi ve arkadaşlarının yaptığı 85 hastalık çalışmada Wicki yöntemiyle elde ettikleri oranlar yüksek, orta, düşük klinik olasılıklı gruplarda pozitif PTE tanı oranını sırasıyla % 100, % 80, % 64.3 olarak saptamışlardır(107). Çalışmamızda hastalar Wicki yöntemiyle skorlandıklarında yüksek, orta, düşük klinik olasılık olarak sınıflanan hasta sayıları sırasıyla 22 (% 20.4), 70 (% 64.8), 16 (% 14.8) olarak saptandı. Akciğer sintigrafisine göre yüksek sintigrafik olasılıklı hasta sayıları ise sırasıyla yüksek klinik olasılıklı grupta 16 (% 80), orta klinik olasılıklı grupta 56 (% 84.8), düşük klinik olasılıklı grupta 10 (% 62) olarak saptandı. Wicki skorlamasına göre düşük klinik olasılıklı olarak tanımlanan hastaların % 62’de sintigrafi yüksek olasılıklı olarak bildirilmişti.

Ünver ve arkadaşlarının yaptıkları üç farklı klinik skorlamanın (Hyers, Wells, Wicki) klinik olasılık sonuçlarının korelasyonunu araştırdıkları 248 olguluk araştırmanın neticesinde korelasyon istatistiksel olarak çeşitli yöntemlerde zayıf veya orta güçte bulunurken, yöntemler arasındaki en güçlü korelasyon Hyers ile Wells arasında bulunmuştur(108). Çalışmamızda hastaların % 77.8’inde üç farklı klinik skorlama sisteminin en az birinde farklı bir klinik olasılık skoru saptanırken, % 22.2’de ise her 3 sistem ile elde edilen sonuçlar aynıydı. Çalışmamızda Wicki-Wells ile Wells-Hyers arasındaki uyum anlamlı bulunurken, Wicki- Hyers arasındaki uyum yüzdesi anlamsız bulundu. En yüksek uyum katsayısı Wells-Hyers arasında saptandı($r_{\text{wells-hyers}}=0.285$).

Çalışmamızda hastaların semptom başlangıcından hastaneye başvurusuna kadar geçen süre Hyers sınıflamasına göre yüksek klinik olasılıklı olan grupta 2.8 gün iken orta klinik olasılıklı grupta 5.5 gün ile anlamlı ölçüde kısa saptandı. Ayrıca klinikte ortalama yatış süresi açısından yüksek klinik olasılıklı grupta 14 gün ile orta klinik olasılıklı grupta 17 gün ile yine anlamlı olarak daha kısa saptandı. Bunun yüksek klinik olasılıklı hasta grubunda semptom sayısı ve şiddetindeki fazlalık nedeniyle hastaneye daha erken

başvuruya ve başvurudan itibaren daha erken başlanılan tedavinin, hospitalizasyon süresini kısalttığını düşündürmüştür.

PTE’de semptomların başlangıcıyla teşhis arasında geçen süre uzun olarak bildirilmiştir. Bu konuda İtalya’da 755 olguyla yapılmış bir çalışmada olguların % 68’inin ilk 7 günde, %23’ünün 7-30 günde, % 9’unun 30 günden sonra tanı aldığı bildirilmiştir(15). Çalışmamızda hastaların semptom başlangıcından PTE tanısı konuluncaya kadar geçen süre ortalama 5.5 gün olarak saptandı. Hyers klinik skoru orta olan grupta bu süre 9.7 gün, yüksek olasılıklı grupta 4.4 gün olarak saptandı ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) ve olguların % 81.5’inin ilk 7 günde, % 18.5’inin 8-30 günde tanı aldığını saptadık.

PTE şüphesi olan olgularda klinik olasılık ve sintigrafik olasılık düşükse tedavi verilmemesi, her ikisi yüksekse tedavi başlanması önerilmektedir. Ancak bu gruplar dışında kalan orta sintigrafik olasılıklı hastalarda veya klinik olasılıkla sintigrafik olasılığın uyumsuz olduğu hastalarda tanı için diğer yöntemler kullanılması önerilmektedir(71). Yapılan son çalışmalarda PTE kuşkusunu olan hastalarda V/Q sintigrafisi ile birlikte alt ekstremité DUSG ve D-Dimer gibi noninvaziv yöntemlerle tanının konulabileceği ve anjiyografi gereksiniminin en aza indirilebileceği gösterilmiştir(110,111). Çalışmamızda hem klinik olasılığı hem de sintigrafik olasılığı yüksek olan 62 hastanın dışında kalan ve sintigrafik olasılıkla klinik olasılığı uyumsuz olan 46 hastanın tanıları öneriler doğrultusunda klinik bulgular ve diğer tanı yöntemleriyle konulmuştu. Hem sintigrafik hem de klinik olasılığı düşük olan hasta yoktu (çünkü bu hastalarda acil servisteki değerlendirme ve gözlem sırasında klinik olasılık ve D-Dimer sonucu ile PTE ön tanısı ekarte edilmiş ve dolayısıyla kliniğe yatırılmamıştır).

Çalışmamızda klinik skora göre orta klinik olasılıklı olarak sınıflanan hastalardaki sintigrafi sonuçları incelendiğinde her 3 yöntemde de en sık yüksek sintigrafik olasılık (Hyers’de % 83.4, Wicki’de % 84.8, Wells’te % 79.3) saptandı ve düşük-orta sintigrafik olasılıklı gruplarla aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0.05$). Klinik skora göre yüksek klinik olasılıklı olarak sınıflanan hastalardaki sintigrafi sonuçları incelendiğinde her 3 yöntemde de en sık yüksek sintigrafik olasılık (Hyers’de % 79.5, Wicki’de % 80, Wells’te % 85) saptandı ve düşük-orta sintigrafik olasılıklı gruplarla aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0.05$).

Çalışmamızda hastalarımızın en sık ifade ettikleri semptomlar ani başlangıçlı dispne ve plöretik vasıflı göğüs ağrısı, en sık saptanan fizik muayene bulgusu taşikardıydı. Hastalardaki semptom ve bulguların Hyers skorlamasına göre yüksek klinik olasılıklı olan grupta orta klinik olasılıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık saptananlar ani başlangıçlı nefes darlığı ($p<0.01$) ve plöretik vasıflı göğüs ağrısı ($p<0.05$). Diğer semptom ve bulgular açısından orta ve yüksek klinik olasılıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Spesifik bir fibrin yıkım ürünü olan D-Dimer düzeyleri DVT ve PTE'li hastalarda artarken diğer bir çok klinik tabloda da artabilir(örneğin myokard infarktüsü, felç, sepsis, malignensi, karaciğer hastalığı, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi ve travma gibi)(78,112). Yüksek değerler hiçbir zaman tanı koydurucu değildir. Genel olarak kabul edilen görüş testin sensitivitesinin yüksek ancak spesifitesinin düşük olması nedeniyle normal değerler saptandığında pulmoner embolizmin dışlanabileceği yönündedir(83,113) Ancak testin duyarlılığı kullanılan ölçüm tekniğine bağlı olarak değişebildiğinden klinik olasılık skoru ve D-Dimerin beraber yorumlanması önerilmektedir Örneğin BTS SimplyRED yöntemiyle yapılan ölçümlerde sadece düşük klinik olasılıklı hastalarda normal sonuç ile PTE ekarte edilmesini önerirken, Vidas-ELİSA ve MDA yöntemlerinde alınacak normal sonuçla düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PTE'nin ekarte edilebileceğini, yüksek klinik olasılıklı hastalarda D-Dimer normalliğini anlamlı bulmamaktadır(10). Hastanemizde kullanılan ölçüm tekniğinin tanısal gücü Simpli Red (kalitatif aglutinasyon) yöntemine yakın olarak kabul edilmektedir. Yapılan 33 PTE vakalık retrospektif bir çalışmada D-Dimer düzeyi normal çıkanlarda ortalama semptom süresi 19.6 gün, D-Dimer yüksek çıkanlarda 3.67 gün saptanmış ve fark anlamlı bulunmuşken(114), çalışmamızda D-Dimer düzeyi normal çıkanlarda ortalama semptom süresi 3.40 gün, D-Dimer yüksek çıkanlarda 3.35 gün saptadık ve fark anlamlı bulunmadı($p>0.05$).

Çalışmamızda masif PTE'li hastalarda ortalama D-Dimer düzeyi nonmasif hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptandı($p<0.05$). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda yüksek D-Dimer düzeyi ile PTE sıklığı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir(79). Bazı çalışmalarda D-Dimer düzeyi ile tedavi sonrası rekürrens oranı(80,81) ve pulmoner vasküler yataktaki obstrüksiyonun yaygınlığı ve şiddeti (82) arasında korelasyon olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda 106 hastada AKG bakılmış ve % 6'sında normal sonuç alınırken % 94'ünde patolojik sonuçlar elde edilmiştir. En sık saptanan patolojik patern % 31 ile "Respiratuar Alkaloz" idi. AKG'daki hipokseminin olası oluş mekanizması ve nedeninin saptanması için alveolo arteriyel oksijen gradyentinin hesaplanması gerekir. Normalde 10-20 yaşlarında 5 mmHg olan bu gradyent yaşla birlikte artar ve her 10 yıl başına 4 mmHg'lik artış olur. PTE ventilasyon perfüzyon dengesizliği yaparak tip I solunum yetmezliğinde olduğu gibi CO₂ retansiyonu olmaksızın hipoksemiye yol açar(115). P(A-a)O₂ gradyentini artıran diğer bazı durumlar arasında şunlar sayılabilir: KOAH, astım, pnömoni, yabancı cisim aspirasyonu, akciğer ödemi, ARDS, atelektazi, interstiyel akciğer hastalıkları(115). Çalışmamızda hastaların AKG sonuçları incelendiğinde % 27 hastada P(A-a)O₂ normal sınırlarda, % 10 hastada P(A-a)O₂ normalden düşük ve % 63 hastada P(A-a)O₂ normalden yüksek saptandı.

Standart PAAC grafisinde saptanan anormal bulgulardan hiçbirisi PTE için patognomonik değildir ve akciğer grafisinin PTE'li hastaların yaklaşık %30'da normal olduğu bildirilmiştir(66). Çalışmamızda hastalarımızın % 11.1'nin PAAC grafileri normal olduğu saptandı.

PTE'li olgularda plevral effüzyonun %30-50'inde olduğu bildirilmiştir(67,69). PTE'de iki mekanizmayla plevral effüzyon geliştiği bildirilmiştir(67): a-) Pulmoner vasküler obstrüksiyonun yol açtığı sağ kalp yetmezliğine bağlı olarak paryetal plevradaki kapillerlerde artan basınç sonucu gelişen transüda vasıflı plevral mayi. PTE'ye sekonder gelişmiş plevral effüzyonlu 29 hastalık bir seride %24 oranında transüda vasıflı mayi saptanmıştır(116). b-) Akciğerdeki ve visseral plevradaki kapiller damarların permeabilite artışı sonucu açığa çıkan eksüda vasıflı plevral mayi. Çalışmamızda PAAC grafisinde en sık saptanan patolojik bulgu %21.7 ile plevral effüzyondu. Plevral effüzyon saptanan hastalarımızın % 15'inde transüda, % 47.5'inde eksüda vasıflı mayi saptanırken, % 37.5 hastada ise plevral mayinin biyokimyasal analizi yapılmamıştı. Çalışmamızdaki plevral effüzyon oranı literatürde bildirilen oranlardan düşük olup bunun PAAC ile saptanamayacak miktardaki plevral effüzyonların saptanamamış olmasına bağlı olabileceğini düşündük.

PTE'de ölüm oranı % 17.5 ile 30 arasında bildirilmiştir(13,20). PTE'de tanı konulamayan olgularda mortalitenin % 30, tanı konulan olgularda % 10 civarında olduğu kabul edilmektedir(21). Çalışmamızda klinikte PTE tanısı konulan hastalarda mortalite oranı % 4.4 olarak saptanmıştır. Hastalarımızın uzun süreli takiplerdeki (1,2,3 yıllık gibi) ölüm oranının tespitiye yönelik herhangi bir veri toplanmamıştır. PTE'li olguların % 11'i

ilk saatte kaybedilmekte, % 89'u hastaneye ulaşabilmektedir. Çalışmamızda ex olan toplam 8 hastadan 5'inin hastaneye başvurusunun ilk 12 saatinde, diğer 3 hastanın ise 12-96. saatler arasında ex olduğu saptandı.Yapılan çeşitli otopsi serilerinde PTE'nin ölümden sorumlu tutulma oranı % 1-10 arasında değişmektedir(17). Hastanemizdeki PTE mortalite oranının en doğru şekilde saptamak için çalışmamızın acil servis dahil hastaneye PTE ön tanısıyla başvuranlar arasında gelişen ölüm olaylarının kaydedilmesi, tüm hastane ölümlerinde otopsi yapılması ve klinik tanı konulup tedavi başlanan hastaların uzun süreli takipler sırasında gelişen ölümlerin de tespitine yönelik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Hereditör trombofili araştırılmasına yönelik testlerin her PTE hastasında rutin istenmesi önerilmemektedir. PTE saptanan bir hastada, aşağıdaki faktörlerden bir veya birkaçının varlığında genetik risk faktörleri yönünden araştırma yapılmalıdır. Bunlar; genç yaşta (40 yaş altı) gözlenen VTE, ailede emboli hikayesi, VTE için kazanılmış risk faktörü olmayan hastalar, PTE'nin bacak venleri dışında herhangi bir yerden kaynaklandığı hastalar, tekrarlayan VTE, Warfarine bağlı deri nekrozu ve neonatal tromboz saptanan hastalardır(23,25,26). Bu konuda BTS hereditör trombofili için tarama testlerinin 50 yaşın altında olup tekrarlayan PTE geçirenlerde veya kanıtlanmış VTE ile ilgili güçlü aile öyküsü olanlarda önermektedir(10). Tromboz sonrası akut dönemde protein C, protein S ve antitrombin III düzeyleri tüketime bağlı olarak azalacağından, bu eksikliklere yönelik testler akut evre geçtikten sonra (yaklaşık üç-altı hafta) yapılmalıdır. Heparin kullananlarda AT III, oral antikoagülan kullananlarda protein C ve protein S ölçümleri yapılamaz. En uygun olan, akut dönem geçtikten sonra oral antikoagülan kullanmakta iken AT III ölçümü yapmaktır. Oral antikoagülan kullanmakta olan hastada protein C ve protein S bakılmak istenirse kısa süreli olarak heparine geçilip, heparine başlandıktan 12-24 saat sonra bakılabilir. Homosistein düzeyi hastaneye yatmaktan ve diyetten etkilenir(23) Ayrıca şu hususlara da dikkat edilmelidir a-) Heparin kullananlarda ayrıca Lupus Antikoagülanları (LA) istenmez. Çünkü heparin APTT'yi uzatır. b-) LA protein C ve S'yi kofaktör olarak kullandığından LA pozitif olgularda protein C ve S düşük bulunulabilir. Faktör VIII artışında da protein S düşük bulunabilir(117). Çalışmamızda hastaların % 29.6'da hereditör trombofili için tanısal testlerin istendiğini saptadık. Ancak hastaların hepsinde hereditör trombofiliye ilişkin testlerin akut fazda istendiği, ayrıca bu tetkikler istenirken heparin veya warfarin kullanımının dikkate alınmadığı görüldü. Dolayısıyla, protein-C, Protein-S ve antitrombin-III düzeyindeki düşüklükler anlamlı bulunmadı. Hereditör trombofilinin gerçek nedenleri olarak sadece Faktör 5 Leiden gen mutasyonu, Protrombin G20210A

mutasyonu ve MTHFR eksikliği değerlendirmeye alındı ve bunların test yapılanlarda pozitiflik oranları sırasıyla %1.1, %12.5 ve %33.3 olarak saptandı. Çalışmamızda patolojik sonuç alınan hastaların bir bölümünde öneriler dikkate alınmadığından yalancı pozitif sonuçlar elde edilmiş olabileceği, trombofili araştırması düşünülen hastalarda bu testlerin yukarıdaki öneriler doğrultusunda çalışılmasının daha doğru sonuçlar için gerekli olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak hangi sistem kullanılırsa kullanılsın hastaların olası PTE risklerini belirlemek amacıyla bir klinik olasılık tespit edilmesi tanı için ilk ve en önemli adımlardan biridir ve tüm hastalarda sonraki takip edilecek tanısal yolun belirlenmesi için klinik olasılığın saptanması gerekmektedir. Çünkü PTE mortalitesinin düşürülebilmesi için olabildiğine hızlı ve doğru tanı konulmalı ve PTE tanısı atlanılmamalıdır. Bu amaçla hastaların tasnifi, tetkik işlemlerinde hangi hastalarda çok daha dikkatli ve hızlı olmamız konusunda bize yol gösterecektir.

Çalışmamızda karşılaştırmış olduğumuz üç farklı klinik olasılık skorum sistemi arasında yalancı negatiflik (yani sintigrafisi aslında yüksek olasılıklı olan hastaların düşük klinik olasılıklı olarak skorlanması) sayılabilecek durum Wicki ve Wells yönteminde saptanmıştır.

Çalışmamızda sadece klinikte yatırılarak PTE tanısı konulan hastalar arasında klinik olasılık sistemleri karşılaştırılmıştır. Oysa ki bu konuda daha duyarlı sonuçların elde edilebilmesi için hastaneye başvuran ve ön tanıları arasında PTE bulunan tüm hastaları kapsayacak şekilde prospektif çalışmaların yapılması gerektiğine inanmaktayız.

PTE tanısının konulması için izlenecek algoritmanın tespiti konusunda değişik çalışmalar yapılmıştır ve değişik kaynaklarda farklı tanısal algoritmalar geliştirilmiştir (Şekil 2-6). Her merkezin kendi imkanları ışığında takip edeceği bir algoritmayı önceden tespit etmesi daha hızlı ve doğru bir tanı için oldukça önemlidir ve önerilmektedir(10). Kliniğimizde çalışma döneminde kullanılan tanısal algoritma Şekil 6'da sunulmuştur. Kliniğimizde çalışmamızın yapıldığı dönemlerdeki tetkik imkanlarına 2006 yılı içerisinde CTPA eklenmiştir. PTE öntanılı hastaya Tanısal yaklaşımda en önemli noktalardan biri öneriler doğrultusunda acil şartlarda yeterli görüntüleme sağlanabilmesi açısından CTPA veya sintigrafik tetkiklerden birinin ulaşılabilir olmasının sağlanmasıdır.

F. SONUÇLAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda son 6 yılda (Ocak 2000- Aralık 2005) PTE tanısı ile yatırılarak takip edilen hastaların tedavi öncesi klinik ve laboratuvar parametrelerinin incelenmesi ile bu konuda kliniğimizin tecrübelerinin irdelenmesi ve PTE tanısında kullanılan üç farklı klinik olasılık sisteminin karşılaştırılması hedeflenen çalışmamızda elde edilen sonuçları maddeler halinde özetleyecek olursak:

1-) Hastaların klinikte ortalama yatış süresi 14.7 gün, semptom süresi ortalama 3.5 gün, semptom başlangıcından PTE tanısı konuluncaya kadar geçen süre ortalama 5.59 gün olarak saptandı.

2-) Hyers klinik olasılık skoruna göre orta ve yüksek klinik olasılıklı gruplar arasındaki ortalama yatış süresi , semptom süresi ve semptom başlangıcından PTE tanısı konuluncaya kadar geçen süre açısından farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Bu durumun yüksek olasılıklı hasta grubunda semptom sayısı ve şiddetinde olası bir fazlalık nedeniyle daha erken başvuru ve başvurudan itibaren daha hızlı yürütülen tanısal işlemler ve erken başlanılan tedavi uygulamalarına bağlı olduğunu düşündürmüştür.

3-) Hastaların semptom başlangıcından PTE tanısı konuluncaya kadar geçen süre (tanı süresi) ortalama 5.59 ± 4.19 (range: 1-21) gün olarak saptandı. Tanıya kadar geçen sürenin 88 (% 81.5) hastada 0-7 gün, 20 (% 18.5) hastada 8-30 gün arasında olduğu saptandı. Çalışmamızdaki tanıya kadar geçen süreler literatürde bildirilenden(15) daha kısa olduğu saptandı.

4-) Klinik olasılık skorum sisteminin uyumları incelendiğinde Wicki-Wells ile Wells-Hyers arasındaki uyum anlamlı bulunurken, Wicki- Hyers arasındaki uyum yüzdesi anlamsız bulundu. En yüksek uyum katsayısı Hyers-Wells arasında saptandı($r_{wells-hyers} = 0.285$). Literatürdeki diğer bir benzer çalışmada üç sistem arasındaki korelasyon istatistiksel olarak çeşitli yöntemlerde zayıf veya orta güçte bulunurken, yöntemler arasındaki en güçlü korelasyon yine Hyers ile Wells arasında bulunmuştur(108).

5-) **Çalışmamızda masif PTE’li hastalarda ortalama D-Dimer düzeyi nonmasif hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptandı**($p<0.05$). Ghanima ve arkadaşları D-Dimer düzeyi ile pulmoner vasküler yataktaki obstrüksiyonun yaygınlığı ve şiddeti arasında korelasyon olduğunu bildirmişlerdir(82).

6-) **D-Dimer ölçümü yapılan 100 hastanın 10’unda, laboratuvar referans aralığında, 90’ında referans aralığından yüksek saptandı.** Wells skorlamasına göre düşük klinik olasılıklı hasta grubunda D-Dimer düzeyi normal olan hiç hasta yoktu. Dolayısıyla hiçbir PTE hastası ekarte edilemiyordu. Bu nedenle Wells skorlaması ve D-Dimer düzeyiyle hiç bir PTE hastasının atlanmadığını söyleyebiliriz. Bizde kullanılan D-Dimer düzeyi Hyers klinik skorlamasına göre orta klinik olasılığı ekarte etmede bize yanlış sonuç verebilir. Dolayısıyla D-Dimer düzeyi düşük klinik olasılığı ekarte etmede kullanılmalıdır.

7-) **Sintigrafik olasılık sonuçlarıyla ECHO bulguları birlikte değerlendirildiğinde ECHO’da patolojik bulgu saptanma oranı düşük sintigrafik olasılık bildirilen hastalarda % 50, orta sintigrafik olasılıklı hastalarda % 50, yüksek sintigrafik olasılıklı hastalarda % 78 bulunmuştur. Yüksek sintigrafik olasılıklı hastalarda düşük ve orta sintigrafik olasılıklı hastalara göre patolojik ECHO oranı anlamlı düzeyde yüksek saptandı**($p<0.05$). Düşük sintigrafik olasılık bildirilen hastalarda en sık saptanan patolojik patern %50 ile “Sağ kalp boşluklarında genişleme + interventriküler septumda paradoksal hareket (PHT olmaksızın)”, orta sintigrafik olasılıklı hastalarda en sık saptanan patolojik patern % 25 ile “Sağ kalp boşluklarında genişleme + Pulmoner Hipertansiyon (PHT)”, yüksek sintigrafik olasılıklı hastalarda en sık saptanan patolojik patern % 48.7 ile “Sağ kalp boşluklarında genişleme + Pulmoner Hipertansiyon (PHT)” idi. Tüm hastalar arasında en sık saptanan patolojik ECHO bulgusu %44.4 ile “Sağ kalp boşluklarında genişleme + Pulmoner Hipertansiyon (PHT)” idi.

8-) Hastaların PAAC grafilerinde en sık saptanan patolojik bulgu % 21.7 ile plevral effüzyon, ikinci sırada % 20.6 ile plevral tabanlı opasite(Hampton hörgücü) idi. Plevral effüzyon saptanan hastalarımızın % 15'inde transüda, % 47.5'inde eksüda vasıflı mayi saptanırken, % 37.5 hastada ise plevral mayinin biyokimyasal analizi yapılmamıştı. Literatürde PTE'li olgularda plevral effüzyonun %30-50'inde olduğu bildirilmiş(67,69) ve plevral effüzyon gelişen PTE'li olgularda %24 oranında transüda vasıflı mayi bildirilmiştir(116).(Çalışmamızdaki plevral effüzyon oranı literatürde bildirilen oranlardan düşük olup bunun PAAC ile saptanamayacak miktardaki plevral effüzyonların saptanamamış olmasına bağlı olabileceğini düşündük.)

9-) AKG analizi toplam 106 hastada yapılmıştı.Hastaların % 5.7'inde normal sonuç alınırken, % 63.2'inde hipoksemi saptandı ve en sık saptanan patolojik patern % 31.1 ile “Respiratuar Alkaloz” idi.

10-) AKG ölçümü yapılan 106 hastada $P(A-a)O_2$; hastaların 27(% 25.5)'inde normal sınırlarda, 11(% 10.4)'inde normalden düşük ve 68(% 64.2)'inde normalden yüksek saptandı.

11-) Çalışmamızda hastaların % 29.6'da hereditör trombofili için tanısal testlerin istendiğini saptadık. Ancak hastaların hepsinde hereditör trombofiliye ilişkin testlerin akut fazda istendiği, ayrıca bu tetkikler istenirken heparin veya warfarin kullanımının dikkate alınmadığı görüldü. Dolayısıyla, protein-C, Protein-S ve antitrombin-III düzeyindeki düşüklükler anlamlı bulunmadı. Hereditör trombofilinin gerçek nedenleri olarak sadece Faktör 5 Leiden gen mutasyonu, Protrombin G20210A mutasyonu ve MTHFR eksikliği değerlendirmeye alındı ve bunların test yapılanlarda pozitiflik oranları sırasıyla %1.1, %12.5 ve %33.3 olarak saptandı.

12-) Çalışmamızda klinikte PTE tanısı konulan hastalarda mortalite oranı % 4.4 olarak saptandı. Literatürde PTE’de ölüm oranı % 17.5 ile 30 arasında bildirilmiştir(13,20), PTE’de tanı konulamayan olgularda mortalitenin % 30, tanı konulan olgularda % 10 civarında olduğu kabul edilmektedir(21). Hastanemizdeki PTE mortalite oranının en doğru şekilde saptamak için çalışmamızın acil servis dahil hastaneye PTE ön tanısıyla başvuranlar arasında gelişen ölüm olaylarının kaydedilmesine, tüm hastane ölümlerinde otopsi yapılmasına ve klinik tanı konulup tedavi başlanan hastaların uzun süreli takiplerde gelişen ölümlerin kaydedilmesine yönelik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

G. ÖZET

Giriş: Pulmoner tromboemboli (PTE) sık oluşan, ancak tanısında halen güçlükler yaşanmaktadır. Tedaviyle yüksek mortalitesi azaltılabilen bir hastalıktır. PTE tanısında ilk adım klinik olasılığın saptanmasıdır.

Amaç: Çalışmamızda kliniğimizde kullanılan tanı algoritmasını değerlendirmek, tanı metodlarının duyarlılığını araştırmak, uygulamalardaki yanlışlıkları tespit etmek ve buna göre yeni bir tanı algoritması oluşturmayı tasarladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya kliniğimizde Ocak 2000 ile Aralık 2005 arasında yatırılarak takip edilen 108 PTE olgusu alındı. Olguların tedavi öncesi klinik ve laboratuvar verileri incelendi. Hastaların klinik olasılıkları Hyers klinik skorlama sistemiyle belirlenmişti. Dosya verilerine dayanılarak ayrıca Wicki ve Wells klinik olasılık skorlama sistemleriyle de klinik olasılıkları belirlendi ve 3 sistem arasında karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Vakaların 54(% 50)'ü erkek, 54(% 50)'ü kadın ve ortalama yaş erkeklerde 47.9 ± 17.2 , kadınlarda 50.5 ± 18.4 yıldır. Klinikte ortalama yatış süresi 14.7 gün, semptom süresi ortalama 3.5 gün, tanıya kadar geçen süre ortalama 5.59 gün olarak saptandı ve her üç parametre açısından da orta ve yüksek klinik olasılıklı gruplar arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0.05$). Bizim D-Dimer metodumuzun sadece düşük klinik olasılığı ekarte ettirdiğini, çünkü orta klinik olasılığın saptandığı 5 olguda D-Dimer'in normal çıktığını gözledik. Wells ile düşük klinik olasılık saptanan olgular, D-Dimer ile birlikte değerlendirildiği zaman, hiçbir PTE vakasının ekarte edilmediği görüldü. D-Dimer düzeyi ortalamaları, yaygın embolisi olan masif emboli kliniği ile gelen hastalarda anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$). Herediter trombofili yapan nedenler arasında Faktör 5 Leiden gen mutasyonu, Protrombin G20210A mutasyonu ve Metiltetrahidrofolat Redüktaz eksikliği değerlendirmeye alındı ve bunların test yapılanlarda pozitiflik oranı sırasıyla %1.1, %12.5 ve %33.3 olarak saptandı.

Klinik skorlama sistemlerin uyumları karşılaştırıldığında Wicki-Wells ($r_{\text{wicki-wells}} = 0.231$ $p < 0.01$) ile Wells-Hyers ($r_{\text{wells-hyers}} = 0.285$ $p < 0.01$) arasındaki uyum anlamlı bulunurken, Wicki -Hyers arasındaki uyum yüzdesi anlamsız bulundu ($r_{\text{wicki-hyers}} = 0.127$ $p > 0.05$). En yüksek uyum katsayısı Wells-Hyers arasında saptandı ($r_{\text{wells-hyers}} = 0.285$).

Sonuç: Wells klinik skorlama sisteminin kliniğimizde kullanılan Hyers sistemine alternatif olabileceği düşünüldü. Yüksek D-Dimer düzeyleri ile masif PTE arasında bir ilişki olduğu görüldü ve masif emboliyi vurgulayan markırlar arasında yer alabileceği düşünüldü.

H. SUMMARY

The Retrospective Evaluation of Patients With Pulmonary Thromboembolism That Were Hospitalised Between The Years of 2000- 2005

Introduction: Pulmonary thromboembolism (PTE) is a common disease but there is still some difficulties in its diagnosis and it has a high mortality. However this mortality can be reduced by the initiation of treatment. The first step in the diagnosis of PTE is the evaluation of clinical probability.

Aim: In this study we aimed to evaluate the diagnostic algorithm of PTE that is used in our clinic and to determine the sensitivity of diagnostic methods and also the errors in practice. By these evaluations, we decided to develop a new diagnostic algorithm.

Material and Method: 108 patients with PTE were enrolled in this study which were treated between January 2000 and December 2005. Pretreatment clinical and laboratory characteristics of these patients were evaluated. Clinical probabilities were determined according to “Hyers Clinical Score System”. Clinical probability was also determined according to “Wicki and Wells Clinical Score Systems”, by using data obtained from medical reports.

Results: In the study population, there was 54 (50%) males and 54 (50%) females with the mean ages of 47.9 ± 17.2 for males, 50.5 ± 18.4 for females. The mean hospitalization period was 14.7 days, the mean symptom period was 3.5 days, the mean diagnostic time was 5.59 days, statistically significant differences were observed between these three values of intermediate and high clinical probability groups ($p < 0.05$). It was found that our D-Dimer method can eliminate only low clinical probability because D-Dimer was found normal in 5 patients with intermediate clinical probability. Low clinical probability according to Wells, in combination with abnormal D-Dimer levels, did not exclude the patients with PTE. Therefore the evaluation of D-Dimer together with Wells were found valuable. The mean D-Dimer level was significantly high ($p < 0.05$) in patients of massive pulmonary thromboembolism.

Among the etiology of Hereditary Thrombophilia; gene mutation of Factor 5 Leiden, gene mutation of prothrombin G20210A and deficiency of Methyltetrahydrofolate Reductase were found to be positive as 1.1%, 12.5% and 33.3% respectively.

The harmony between the clinical score systems were compared. The harmonies were significant between Wicki-Wells ($r = 0.231$ $p < 0.01$) and Wells-Hyers ($r = 0.285$ $p < 0.01$). The harmony was not significant between Wicki and Hyers ($r = 0.127$ $p > 0.05$). The highest harmony was determined between Wells and Hyers.

Conclusion: It was determined that “Wells Clinical Score System” may be an alternative to Hyers system that was used in our clinic. It was also found there was an association between the high D-Dimer levels and massive pulmonary embolism and it may be considered among predictive markers of it.

I. KAYNAKLAR

1. Gözü RO. Pulmoner tromboembolide predispozan faktörler. In: Metintaş M, ed. Pulmoner Tromboemboli , Eskişehir: ASD Toraks,2001; s:17-20.
2. Yüksel EG, Turan F, Özyardımcı N, Ege E, ve ark. Pulmoner emboliye retrospektif bakış. 25.Yıl Akciğer Günleri Kongre Kitabı. Bursa;U.Ü.Basımevi,2000;s:474-481.
3. Ercüment E. Akciğer tromboembolisi, In: Özyardımcı N, ed. Nonspesifik Akciğer Hastalıkları Cilt II. Bursa;U.Ü.Basımevi,1999;s:1011-1025.
4. Arseven O. Akut pulmoner embolizm, In: Ekim N, Türkteş H, eds. Göğüs Hastalıkları Acilleri. Ankara; Bilimsel Tıp Yayınevi, 2000; s:247-265.
5. Gökırmak M, Gürkan Ö, Çobanlı B.Pulmoner embolili 66 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. Tüberkloz ve Toraks 1997;45:254-261.
6. Metintaş S. Venöz trombüs ve pulmoner tromboemboli epidemiyolojisi. In: Metintaş M, ed. Pulmoner Tromboemboli , Eskişehir: ASD Toraks,2001; s:3-15.
7. Hirsh J, Hoak J. Managementof deep vein thrombosis andpulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on thrombosis. Circulation 1996;93:2212-2245.
8. Torbicki A, Van Beck EJR, Charbonnier B, et al.Task force report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2000; 21:1301-1336.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı. Hastalık İstatistikleri 1964-1994, Yayın No: 584, Ankara,1996,s:109.
10. British Thoracic Society (BTS) guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Thorax 2003;58:470-484.
11. Moser KM, Fedullo PF, Litteöohn JK. et. al. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep veneous trombosis. JAMA 1994; 271:233-235.
12. Turkstra F, Kuijer PMM, Van Beck EJR. et. al. Diagnostic Utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. Ann. Internal Medicine 1997;12:775-781.
13. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ. et. al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates deep vein thrombosis and pulmonary embolism, the Worcester DVT Study. Arch.Intern. Med. 1991;151:933-938.
14. Silverstein MD, Heit JA: Mohr DN. et. al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25 year population base study. Arch. Intern. Med. 1998; 158:595-603.
15. Guintini C, Ricco GD, Marini C, et al. Epidemiology.Chest 1995;107: (Suppl.) 3S-9S
16. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: A community-based study in Western France Thromb Haemost. 2000; 83:657-660.
17. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. Fraser and Pare's diagnosis of diseases of the chest. 4th ed. Pennsylvania; WB Saunders Company,1999;pp:1775-1835.
18. Lowe G. Epidemiology of postoperative deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 1991;17:247-249.
19. Copeland AR. Sudden natural death due to pulmonary thromboembolism in the medical examiner's jurisdiction. Md Sci Law 1987;27:288-289.
20. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute Pulmonary Embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 1999;353:1386-1389.
21. Palevsky HI, Keley Ma Fishman AP. Pulmonary Thromboembolic Disease. In: Fishman AP eds. Pulmonary diseases and disorders. 3th ed. Pennsylvania: WB Saunders Company, 1998, pp:1297.
22. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism New Eng. J.Med. 1998; 595:93-104.
23. Arseven O. Venöz Tromboembolizm. Türk Toraks Derneği 6.Kış Okulu Kitabı 2007; s:156-174.
24. Kıyan E,Erelel M,EceTve ark.Pulmoner embolide klinik belirti vebulgular.Solunum1995;20:775-78.
25. Hirsh DR, Mikkola KM. Pulmonary embolism and deep venous trombosis during pregnancy or oral contraceptive use.Prevalance of factor V. Am Heart J. 1996;1145-1148.
26. Kolsuz M. Venöz trombüs ve tromboemboli risk faktörleri. In: Metintaş M, ed. Pulmoner Tromboemboli , Eskişehir: ASD Toraks,2001; s:21-41.
27. Herold CJ, Bankier AA, Burghuber OC, et al. Pulmonary embolism: Pulmonary vascular disorders, vasculitides, and hemorrhage. In: Albert RK. Eds. Comprehensive respiratory medicine. Philadelphia: Mosby,1999;pp:1-12.
28. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia Part I. Thromb Haemoast 1996; 76: 651-652.
29. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia Part I. Thromb Haemost 1996;76: 824-834..

30. Kruit WHJ, de Boer AC, Sing Ak, van Roon F. The significance of venography in the management of patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 1991;230:333-339.
31. Prandoni P, Cate JW. Epidemiology, risk factors, and natural history of venous thromboembolism. In: Oudkerk M eds. *Pulmonary embolism*. Edinburgh: Blackwell Science, 1999; pp:2-32.
32. Salzman EW, Hirsh J. The epidemiology, pathogenesis and natural history of venous thrombosis. In: Colman RW. Eds. *Thrombosis and haemostasis: Basic principle and clinical practice*. Philadelphia: JB Lippincott, 1993; pp:1275-1296.
33. Mateo J, Oliver A, Borrel M, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristic of 2132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism results of Spanish multicentric study on thrombophilia. *Thromb Haemost* 1997;77:444-451.
34. Reistma PH, Berardi F, Doig RG, et al. Protein C deficiency; a database of mutations, 1995 update. *Thromb Res* 1995;77:1-43.
35. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci G. Inherited thrombophilia; pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 1996;87:3531-3544.
36. Seligsohn U, Berger A, Abend M, et al. Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn. *N Eng J Med* 1984;310:559-562.
37. Van den belt AGM, Prins MH, Huisman MV, et al. Familial thrombophilia; A review analysis. *Clin Appl Thromb Haemost* 1996;2:227-236.
38. Dahlback B. Inherited thrombophilia; resistance to activated protein C as a pathogenetic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995;85:607-674.
39. Grengard JS, Eichinger S, Griffin JH, et al. Brief report; variability of thrombosis among homozygous siblings with resistance to activated protein C due to an Arg-Gln mutation in the gene for factor V. *N Eng J Med* 1994;331:1559-1562.
40. Gillum RF. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970-1985. *Am Heart J* 1987;114:1262-1264.
41. Stein PD, Huang HI, Afzal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital; relation to age, sex, and race. *Chest* 1999;116:909-913.
42. Piccioli A, Prandoni P, Goldhaber SZ. Epidemiologic characteristics, management, and outcome of deep vein thrombosis in a tertiary care hospital: the Brigham and women's hospital DVT registry. *Am Heart J* 1996;132:1010-1014.
43. Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Venous thrombosis following strokes. *Lancet* 1972;1:1305-1306.
44. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients *Arch Intern Med* 1992;152:1660-1664.
45. Kovacevich GJ, Gaich SA, Lavin JP, et al. The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment of premature labor or preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1089-1092.
46. World Health Organization collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995;346:1582-1588.
47. Rosing J, Tans G, Nicolaes AF, et al. Oral contraceptives and venous thrombosis ; different sensitivities to activated protein C in women using second and third generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1997;97:233-238.
48. Metintaş M. Pulmoner Tromboembolide Akciğerde Gelişen Patofizyolojik Değişiklikler. In: Metintaş M, ed. *Pulmoner Tromboemboli*, Eskişehir: ASD Toraks, 2001; s:65-72.
49. Eliot CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992;101:163S-171S.
50. Dalen JE, Haffajee JI, Alpert SJ, et al. Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. *N Eng J Med* 1977;296:1431-1435.
51. Palevsky HI, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary thromboembolic disease. In: Fishman AP. ed. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. MacGraw Hill, New York. 1998; pp:1297-1329.
52. Palla A, Petruzelli S, Donnamari V, Giuntini C. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 1995;107(Supp):21-24.
53. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Eng J Med* 1992;326:1240-5.
54. Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, et al. Updates of pulmonary embolism: epidemiology. *Chest* 1995;107:3-9.
55. Quinn DA, Thompson BT, Terin ML, et al. Prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA* 1992;268:1689-96.
56. Hyers TM. Venous thromboembolism. State of art. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1-14.

57. Miniati M, Prediletto R, Marini C, et al. Accuracy of clinical assesment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-871.
58. Uzun O. Pulmoner Tromboembolizm: Klinik. *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları* 2003;1:109-114.
59. Erkan L, Fındık S, Öztürk A, ve ark. Masif pulmoner tromboembolide trombolitik tedavi. *Solunum Hastalıkları* 2002;13:163-171.
60. Stein PD, Willis PW III, De Mets DL. History and physician examination in acute pulmonary embolism in patients without pre-existing cardiac and pulmonary diseases. *Ann Cardiol* 1981;47:218-223.
61. Bounameaux H, Moerloose P, Perrier A, et al. Plasma measurement of D-Dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism. An overview. *Thromb Haemost* 1994;71:1-6.
62. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med*, 2001; 161:92-7
63. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism : increasing the models utility with the SimpliRED D-Dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83:416-20
64. Miniati M, Pistolesi P, Marini C, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: Results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA- PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154:1387-1393.
65. Burke B, Sostman HD, Carroll BA, Wihitty LA. The diagnostic aproachto deep venous thrombosis. Which technique . In: Tapson VF. eds. *Venous thromboembolism*. *Clin Chest Med* 1995;16:253-268.
66. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED study. *Radiology* 1993;189:133-136.
67. Stein PD, Terin ML, Hales CA, et al. Clinical Laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
68. Stein PD, Athenasoulis C, Greenspan RH, et al. Relation of plain chest radiographic findings to pulmonary arterial pressure and arteial blood oxygen levels in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1992; 69:394-396.
69. Light RW. *Peural diseases*. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, 2001;pp:219-225.
70. Polak JF, Mc Neil BJ. Pulmonary scintigraphy and the diagnosis of pulmonary embolism: a perspective. *Clin Chest Med* 1984;5:457-464.
71. The PIOPED investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-2758.
72. Elgazzar AH. Scintigraphic diagnosis of pulmonary embolism: unraveling the confusion seven years after PIOPED. *Nucl Med Ann* 1997;69-101.
73. Herold CJ. Spiral computed tomography of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2002;19: Supp 35:13-21.
74. Erkan L, Fındık S, Öztürk A, ve ark. Masif pulmoner tromboembolide trombolitik tedavi. *Solunum Hastalıkları* 2002; 13: 163-171.
75. Stein PD, Athenasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85:462-468.
76. Nazeyrollas P, Metz D, Jolly D, et al. Use of transthoracic doppler echocardiography combined with clinical and electrocardiographic data to predict acute pulmonary embolism. *EurHeart J* 1996;17:779-86.
77. Pistolesi M, Miniati M. Imaging techniques in treatment algorithms of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2002;19:Suppl.35, 28-39.
78. Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier a, et al. Plasma measurement of D-Dimers testing in suspected venous thromboembolism: an update. *QJM* 1997;437-442.
79. Ghanima W, Abdelnoor M, Mowinkel MC, Sandset PM.mThe performance of STA-Lia test D-Dimer assay in out-patients with suspected pulmonary embolism. *Br J Haematol* 2006;132(2);210-215.
80. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. D-Dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003;290(8):1071-4.
81. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Predictive value of D-Dimer test of recurrent venous thromboembolism after anticoagulationwithdrawal insubjects with aprevious idiopathicevent and in carriers of congenitalthrombophilia. *Circulation* 2003;108(3):313-8.

82. Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, et al. D-Dimer kevel in associated with the extent of pulmonary embolism. *Thrombosis Research* 2006;(article press).
83. Erkan ML. Pulmoner Tromboembolizm: Tanı. *T Klin Göğüs Hast* 2003;1:115-124.
84. Weinmann EE, Salzman EV, Deep Vein Thrombosis. *N Eng J Med* 1994; 331:1630-1641.
85. Bettman MA, Paulin S. Leg phlebography: the incidence, nature and modification of undesirable side effect. *Radiology* 1977;122:101-104.
86. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129:1044-1049.
87. Evans AJ, Sostman HD, Witty LA, et al. Prospective evaluation of MR and sonography. *J Mag Reson Imaging* 1996; 1:44-51.
88. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. In: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 9.Baskı Ankara. Hacettepe Taş Yayınevi. 2000:584-617.
89. Blajchman MA, Young E, Ofosu FA. Effect of unfractionated heparin dermatan sulfate and low molecular weight heparin on vessel wall permeability in rabbits. *Ann NY Acad Sci* 1989;556:245-254.
90. Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by gel filtration. *Thromb Res* 1976;9:575-583.
91. Arseven O. Medikal hastalarda sekonder VTE profilaksisi ve sorunlar. *Dispne* 2006;1:88-93.
92. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy *Chest* 2004; 126: 3(supp).
93. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001;119:176-193.
94. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Eng J Med* 1996;335:1816-1828.
95. Meyer G, Tamister D, Sors H, et al. Pulmonary embolectomy: a 20 year experience at one center. *Ann Thorac Surg* 1991;51:232-236.
96. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, et al. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985;2:515-518.
97. Hull R, Delmore T, Genton E, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Eng J Med* 1979;301:855-858.
98. Lohr JM, Kerr TM, Lutter KS, et al. Lower extremity calf thrombosis: to treat or not to treat? *J Vasc Surg* 1991;14:618-623.
99. Joung S, Robinson B. Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch, 1995-1999. *NZ Med J* 2002;115:257-260.
100. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:3078-3083.
101. Prandoni p, Lensing AWA, Prins MA, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002;137:955-960.
102. Cosmi B, Palareti G. D-Dimer, oral anticoagulation, and venous thromboembolism recurrences. *Semin Vasc Med* 2005; 5(4):365-370.
103. Uzun O. Pulmoner tromboembolizm: Klinik. *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları* 2003;1:109-114.
104. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary thromboembolism. *Ann Int Med* 1998;129(12):997-1005.
105. Oğuzülgen İK, Ekim NN, Habeşoğlu MA, ve ark. Pulmoner tromboembolizm tanısında klinik ve radyonüklid inceleme parametrelerinin karşılaştırılması. *Toraks Dergisi* 2003;4:236-241.
106. Sanson BJ, Lijmer JG, Macgillivray MR, et al. Comparison of a clinical probability estimate and two clinical models in patients with suspected pulmonary thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000;83:199-203.
107. Çiftçi TU, Köktürk N, Demir N, Oğuzülgen Kİ, Ekim N. Pulmoner emboli şüphesi olan hastalarda üç farklı klinik olasılık yönteminin karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005;53(3):252-258.
108. Ünver R, Okumuş G, Kıyan E, ve ark. Pulmoner tromboemboli tanısı alan olgularda üç farklı klinik skorlama yönteminin karşılaştırılması. *Toraks Derneği 9.Yıllık Kongresi Kitabı Antalya* 2006;s:2
109. Bilgin S, Güngör S, Baran A, ve ark. Pulmoner emboli tanısında noninvazif tanı yöntemlerinin iki değişik klinik olasılık yöntemi ile birlikte değerlendirilmesi. *Toraks Derneği 9.Yıllık Kongresi Kitabı Antalya* 2006;s:16.
110. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Noninvasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190-195.

111. Stein PD, Hull RD, Saltzman HA. Strategy for dianosis of patients with suspected acute pulmonary embolism. Chest 1993;103:1553-1559.
112. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluatin of D-Dimer in the diagnosis of suspected deep vein thrombosis. N Eng J Med 2003; 349:1225-1227.
113. Duriex P, Dhote R, Meyniard O, et al. D-Dimer testing as the initial test for suspected pulmonary embolism. Appropriateness of prescription physician compliance to fuidelines. Thromb Res 2000;101:261-266.
114. Hayretdağ A, Öztürk B, Uçan ES, ve ark. Pulmoner tromboemboli ve benzer klinik durumlarda D-Dimerin tanısal değeri. Toraks Derneği 9.Yıllık Kongresi Kitabı Antalya 2006;s:18.
115. Müsellim B. Arter kan gazları. In: Yıldırım N. ed. Akciğer fonksiyon testleri (Fizyolojiden klinik uygulamaya). İstanbul, Turgut Yayıncılık, 2001;s:209-222.
116. Bynum LJ, Wilson JE. Characteristics of pleural effusions associated with pulmonary embolism. Arch Intern Med 1976;136:159-162.
117. Küçükkaya R. Pulmoner tromboembolizm: Hematolojik risk faktörleri. Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları 2003;1:92-104.