

T.C.

DiCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz

Anabilim Dalı

**PULMONER TROMBOEMBOLİ TANISINDA
KULLANILAN KLİNİK OLASILIK SKORLAMA
YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Gülhan BOĞATEKİN

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Füsun TOPÇU

DİYARBAKIR – 2010

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖNSÖZ	3
KISALTMALAR	4
A- GİRİŞ VE AMAÇ	7
B- GENEL BİLGİLER	8
B.1.Tanım	8
B.2. Epidemiyoloji	9
B.3.Etyopatogenez	9
B.4. Pulmoner Tromboembolide Akciğer`de Meydana Gelisen Patofizyolojik Değişiklikler	12
B.5.Risk faktörleri	15
B.5.1. Genetik Risk Faktörleri	16
B.5.2. Kazanılmış Risk Faktörleri	19
B.6. Pulmoner Tromboembolide Klinik	19
B.6.1.Semptom ve Bulgular	19
B.6.2.Klinik Tablolar	21
B.6.3.Klinik Skorlamalar	21
B.7.Pulmoner Tromboembolide Tanı	30
B.8.Tanı ve Tedavi Algoritmaları	44
B.9.Pulmoner Tromboembolide Tedavi	51
C- MATERYAL VE METOD	59
D- BULGULAR	63
E- TARTIŞMA	80
F- SONUÇLAR	87
G- ÖZET	89
H- SUMMARY	91
I- KAYNAKLAR	92

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan her zaman büyük bir mutluluk ve onur duyduğum; çalışma disiplini ve hoşgörülerini ile kendime örnek aldığım, her zaman her konuda desteklerini benden esirgemeyen başta Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve tez yöneticim Prof.Dr.Fusun Topçu olmak üzere sevgili ve saygıdeğer hocalarım Prof.Dr.Mehmet Coşkunsel, Prof.Dr.Recep Işık, Prof.Dr.Abdurrahman Şenyiğt, Doç.Dr.Gökhan Kırbaş, Yrd.Doç.Dr. Güngör Ateş, Yrd.Doç.Dr.Tekin Yıldız, Yrd.Doç.Dr.Abdurrahman Abakay, Yrd.Doç.Dr.A.Çetin Tanrikulu ve Yrd.Doç.Dr. Cengizhan Sezgi'ye saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım. Tezimin hazırlamasında, tez verilerini değerlendirmede, istatistik programlarının yapımında zaman ayırarak ilgilenen ve emek veren Yrd.Doç.Dr.Güngör Ateş'e desteğinden dolayı tekrar teşekkür ederim.

Rotasyon eğitimlerimi aldığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Mehmet Emin Yılmaz, Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Aşur Uyar, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr.Celal Ayaz olmak üzere tüm öğretim görevlilerine teşekkür ederim.

Klinikte birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personellere teşekkür ederim.

Canım kızım ve sevgili eşim hayatımda olmanızdan mutluluk duyuyorum, iyi ki varsınız.

Eğitimi, saygıyı, sevgiyi ve karşılıklı anlayışı ön planda tutan, her zaman anne sıcaklığını hissettiğimiz saygıdeğer Fusun hocam emekleriniz için ellerinize sağlık, sizi tanımak benim için büyük bir onur, sizi tanıyarak başladığım bu yolda umarım sizin gibi sağlam adımlarla ilerleyebilirim,sevgi ve saygılarımla.

Dr.Gülhan BOĞATEKİN

KISALTMALAR

ACCP: American Collage of Chest Physicians

AKG: Kan gazları

ATIII: Antitrombin III

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

BT: Bilgisayarlı tomografi

BTS: British Thorasic Society

BNP: Brain natriüretik peptid

CTPA: Kompüterize tomografik pulmoner anjiyografi

cTnT: Kardiyak troponin

DVT: Derin ven trombozu

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

DUSG: Doppler ultrasonografi

DSA: Dijital Subtraksiyon Anjiyografi

EKO: Ekokardiyografi

EKG: Elektrokardiyogram

HT: Hipertansiyon

INR: international normalized ratio

İV: İntravenöz

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

LV: Sol Ventrikül

MRA: Manyetik Rezonans Anjiyografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MTHFR: Metiltetrahidrofolat Redüktaz

NPV: Negatif prediktif değeri

NT-proBNP: N-terminal probrain natriüretik peptid

PTE: pulmoner emboliler

PPD: pozitif prediktif değeri

PA: Pulmoner Anjiyografi

PAB: Pulmoner Arter Basıncı

PAF: Platelet Aktive Edici Faktör

PDGF: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü

PIOPED: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis

PISAPED: Prospective Investigative Study of Pulmonary Embolism Diagnosis

PT: Protrombin Zamanı

RV: Sağ ventrikül

rt-PA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü

ROC: Receiver Operating Characteristic

RVD: Sağ ventrikül disfonksiyonu

SC: Subkutan

SK: Streptokinaz

TDP: Taze donmuş plazma

TPA: Doku plazminojen aktivatörü

UFH: Fraksiyone olmamış heparin

UK: Ürokinaz

V/Q: Ventilasyon/Perfüzyon

VTE: Venöz tromboembolizm

A.GİRİŞ - AMAÇ

Pulmoner emboli, pulmoner arter ve dallarının herhangi bir oluşumla tıkanmasıdır. Bu oluşum; trombüs, yağ, hava, kemik iliği, artroplasti çimentosu, amniyotik sıvı, tümör hücresi, talk ve septik materyal olabilir. Venlerde oluşan pıhtının koparak pulmoner arter ve dallarını tıkanmasına Pulmoner Tromboembolizm (PTE) veya venöz tromboembolizm (VTE) denir. En sık nedeni, alt ekstremité proksimal derin venlerinden ve pelvik venlerden kopup gelen trombüslerdir. Nadir olarak üst ekstremité venlerinden ve sağ kalpten kaynaklanabilir (1). PTE; mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan, önlenabilir bir hastalıktır. Klinik bulgular, eşlik eden hastalıklar nedeniyle maskelenebilir ve tanıda gecikmelere neden olabilir. Bazı vakalarda rezorbe olmamış pulmoner emboliler sekonder pulmoner hipertansiyon ile ilişkilendirilen kronik tromboembolizme (kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon) neden olabilir (2).

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 500.000 den fazla insanda PTE geliştiği tahmin edilmektedir. Bunların 2/3'üne hayatta iken tanı konamamakta ve yaklaşık %30' u ölümle sonlanmaktadır (3). İnsidans 100.000'de 60-70 ve hastanede venöz tromboemboliye bağlı mortalite % 6-15 olarak bildirilmiştir (4). Zamanında tanı ve uygun bir tedavi ile mortalite oranı % 0.1-0.8 e kadar gerilemektedir (5). Günümüzde dahi semptom ve bulgularının iyi bilinmesine karşılık, birçok hastada PTE' den şüphe edilmemesi nedeniyle etkin tedavi yapılamamakta, dolayısıyla mortalitede azalma sağlanamamaktadır (6).

VTE de klinik bulguların çeşitlilik göstermesi, başka hastalıkları taklit edebilmesi, risklerin iyi bilinmemesi, kesin tanı için zamana ihtiyaç olması, ayırıcı tanıda akla gelmemesi gibi nedenlerle tanı konulamayabilir. Pulmoner tromboemboli (PTE) tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen hastalara klinik yaklaşımda halen bir takım güçlüklerle karşılaşmakta ve kesin tanı için genellikle tüm pulmoner vasküler yatağın görüntülenmesi gerekmektedir (7).

PTE semptom ve bulgularının spesifik olmaması, ayırıcı tanıda güçlükler yaşanması ve tanısal amaçla kullanılan yöntemlere ait teknolojinin her merkezde bulunamaması nedeni ile PTE tanısında güçlükler yaşanmaktadır. PTE hastalarına erken tanı ve tedavinin hastalığın mortalitesini azaltacak en önemli faktör olmasından dolayı hızlı ve doğru tanıya gidebilmek için her kliniğin PTE şüphesi olan hastaya yaklaşımda kullanacağı klinik olasılık skorlaması ve tanı algoritmasının gerekliliği açıkça ortadadır. Pulmoner tromboembolizmde klinik bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, rezolüsyon hızına, ilk kez mi yoksa tekrarlayıcı mı olduğuna, hastanın kardiyopulmoner rezervine, yaşına, ko-

morbiditelerine bağılı olarak değişiklik göstermektedir (8). Klinik bulgular ve rutin laboratuvar verileri pulmoner tromboemboli tanısı konmasında veya ekarte edilmesinde yeterli değildir. Bu nedenle, hangi olgularda ileri incelemenin yapılacağına karar vermek için yardımcı olacak, yol gösterecek klinik sınıflamalara ihtiyaç duyulmuştur. Pulmoner tromboemboli şüphesinde klinik olasılık değerlendirmesi ve kullanılacak tanı yöntemleri ile algoritmanın uygulanması invaziv tetkiklere olan ihtiyacı azaltarak, hızla tanı konup tedavi başlanabilmesini sağlamaktadır. Günümüzde en çok kabul gören klinik olasılık sınıflamaları, Wells ile Modifiye Geneva sınıflamasıdır. Klinik olasılık sınıflamaları, objektif veriler ile belirlendiğinden, acil servislerde daha çok kullanılmaktadır (9).

PTE tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri; PA AC grafisi, venöz doppler ultrasonografi (DUSG), ventilasyon – perfüzyon (V/Q) sintigrafisi, computerize tomografik pulmoner anjiyografi (CTPA), manyetik rezonans pulmoner anjiyografi (MRA), ekokardiografi (EKO), dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) ve konvansiyonel pulmoner anjiyografidir (PA)(10).

PTE tanısını koymak için ilk aşama hastalıktan şüphelenmektir. PTE'den şüphelenilen olgularda ileri incelemeye gerek olup olmadığına karar verebilmek için klinik skorlama sistemlerinden yararlanılır. Hastaların anamnez, fizik muayene bulguları, semptomları, risk faktörleri ve çeşitli laboratuvar tetkikleri ile hastalığın klinik olasılığı değerlendirilir. Tanı için izlenecek algoritma belirlenerek gereken tetkikler istenir ve tedavi bir an önce başlatılarak mortalitede azalma sağlanabilir. Bu nedenle PTE şüphesi olan hastaya yaklaşımda klinik olasılık skorlamasının yapılması ve sonrasında tanısal algoritmanın uygulanmasının önemi açıkça ortadadır.

Biz bu çalışmamızda; pulmoner tromboembolizm tanısında kullanılan çeşitli klinik olasılık skorlama yöntemlerinin değerini; hem yatan hastalarda ve hem de ayaktan (acil ve poliklinik) servise başvuranlarda belirlemeyi ve bunları birbirleriyle kıyaslamayı düşündük.

B.GENEL BİLGİLER

B.1.TANIM

Pulmoner embolizm, pulmoner arter ve dallarının değişik nitelikteki maddelerle tıkanması olarak tanımlanır. Tıkanmaya en sık neden olan madde, venlerde oluşan ve daha sonra koparak venöz kan akımıyla akciğer dolaşımına ulaşan trombüslerdir. Çok daha ender olarak yağ damlacıkları, neoplastik hücreler, hava, amnion sıvısı ya da yabancı maddeler (iv

ilaç bağımlılarında talk, çeşitli iv girişim uygulanan olgularda katater parçaları vb.) emboliyi oluşturabilir (11).

B.2.EPİDEMİYOLOJİ

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre VTE'nin ortalama yıllık insidansı yaklaşık 1/1000 olup, yaşla birlikte artar ve 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir (12,13). VTE'nin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve insidansın erkeklerde daha yüksek olduğuna dair bulgular mevcuttur (14,13). Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e düşer (15,16). Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile ilişkilidir (16,17). VTE olgularının %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülür (18,19). Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır (20). Kanser ve kalıtsal trombofili hastalarında nüks oranları daha yüksektir (21,22,23). Antikoagülan tedavi tamamlandıktan sonra kontrollerde D-dimer seviyeleri yüksek seyreden hastalarda nüks oranı yüksek bulunmuştur (24-25).

B.3. ETYOPATOGENEZ

Venöz sistemde trombüs oluşumunda rolü olan üç faktör 1856'da Rudolf Virchow tarafından tanımlanmıştır. Virchow triadı olarak tanımlanan bu faktörler ;

1. Venöz staz
2. Damar endotel hasarı
3. Hiperkoagülabilité'dir.

Bu üç nedene yol açan durumlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Kan akımı normalde laminerdir. Lökositler orta kesimde, çevresinde eritrositler, en dışta damar duvarına yakın olan bölgede ise trombositler bulunur (26). Venöz kapakların anatomik yapısı geriye dönüşlü girdapsı kan akımına (türbülans) ve böylece venlerde staz alanlarının oluşmasına neden olmaktadır. Venöz staz; laminer akımın bozulmasına, trombositlerin endotelle temasına, aktive pıhtılaşma faktörlerinin taze kanla dilüe olmamasına, pıhtılaşma faktörlerinin bölgeye akışının gecikmesine, endotelial hücre aktivasyonuna ve sonuçta trombüs oluşmasına zemin hazırlar.

Endotelyal hasar kan dolaşımındaki doku faktörüyle izah edilmektedir. Damar duvarı trombüs oluşumuna karşı koruyucu bir role sahiptir. Vasküler doku ile kan arasındaki yüzeyde, endotel sağlamsa normalde kan içeriği birbirinden etkilenmez. Endotel trombini inaktive eder, oluşumunu azaltır ve antitrombotik, vazodilatör maddeler üretir. Aktif (intrasellüler proteinlerin salınımı), pasif (hücre yüzeyi değişiklikleri) mekanizmalar, hasar veya protrombotik uyarı trombin oluşumunu aktive eder. Kan dolaşımının doku faktörüne maruz kalması sonucunda, kan koagölasyonu aktive olur ve trombin olşumu hızlı bir şekilde artar (27). Heparin benzeri glizaminoglikanların endotele yapışması Trombinden, Antitrombin III oluşumunu inhibe eder. Adventisyal hücrelerin doku faktörüne maruz kalmasıyla, kan akımında hızla, plazmada FVII/FVIIa öncülüğünde FIX ve FX aktive olur ve trombin oluşur. Endotelyal hücrelerde trombogenezi inhibe eden kollagen ve subendotelyal fosfolipidler bulunur. Subendotelyal komponentler ve kan akımı trombüs oluşumuna katkıda bulunur; ciddi endotel hasarında derin fibriler kollagen yapışkan yerinden ayrılmayan trombüs oluşur, hafif hasarda kolayca yerinden ayrılan ince trombüs meydana gelir (28).

Hemostaz doğal antikoagölan aktivite ve prokoagölan faktörler arasındaki dengedir (Tablo 1). Koagölasyon faktörlerinin plazma düzeyinin yükselmesi venöz tromboz için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (29,30). Koagölasyon kaskadı dolaşımdaki doğal antikoagölanlar ve fibrinolitik sistem tarafından kontrol edilir. Prokoagölanlar ve fibrinolitik moleküllerde meydana gelen, edinsel veya konjenital anomaliler hemostatik dengenin bozulmasında etkili olmaktadır. Doğal koagölasyon inhibitörlerinin konsantrasyonunda azalma veya anormal fonksiyonu PTE için risk faktörü oluşturan hiperkoagölabilite durumlarıdır. Bunlar trombofilik durumlar olarak belirtilmektedir (31).

Tablo 1. Virchow triadına uygun, VTE'nin altındaki patofizyolojik mekanizmalar.

1-Kan akımında bozulma (Venöz Staz)	2- Venöz duvarda bozulma (Endotel hasarı)	3-Kan bileşenlerindeki bozukluklar (koagülasyon bozukluğu)
- Proksimal venin external kompresyonu (solid tümörler, arteriyel anevrizma,turnike, lenf nodu, Baker kisti) - Gebelik - İnternal obstrüksiyon (önceki DVT'dan kalan rezidüel trombüs, katater) - İmmobilizasyon - Respiratuar hareketlerde yetersizlik - Obezite - Konjestif kalp yetmezliği - Variköz venler	- Malign infiltrasyon - İnflamatuar infiltrasyon - Cerrahi - Venöz ponksiyon - Diğer travmalar -Hiperhomosisteinemi - Antifosfolipid antikorlar / Lupus benzeri antikor - Heparinin indüklediği trombositopeni - Önceki DVT'dan kalan rezidüel trombüs	- Dehidratasyon - Poliglobulinemi - Polisitosis - Hiperfibrinojenemi - Herediter trombofilia - Antifosfolipid antikorlar / Lupus benzeri antikor - Heparinin indüklediği trombositopeni - Tümör prokoagülanları - Gebelik, puerperium - İlaçlar - Hipofibrinolizis - Yabancı cisimler (katater, pace maker kablosu, kaval filtre)

Günümüzde bu triada 4. bir komponent olarak “azalmış fibronolitik aktivite”nin eklenmesi gerektiği belirtilmektedir (32).

Tablo 2. Doğal prokoagülanlar ve antikoagülan faktörler

Prokoagülan faktörler	Antikoagülan faktörler
- Faktor II (protrombin 20210 A) - APC rezistansı/ Fak V Leiden - Faktör XI - Faktör IX - Faktör XIII - Faktör VIII - Hiperhomosisteinemi - PAİ(Plasminojen aktivatör inhibitör) - Displasminojemi	- Antitrombin III - Protein C - Protein S - Displasminojenemi

B.4. PULMONER TROMBOEMBOLİ'DE AKCİĞER'DE MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER

Pulmoner vasküler yatağa trombüsün yerleşmesiyle pulmoner vasküler direnç artar. Direnç artışı sadece trombüs boyutuyla ilişkili değildir. Trombüs üzerine biriken trombositlerden, hasarlı endotel hücrelerinden ve akciğerdeki mast hücrelerinden salınan çeşitli nörohumoral maddeler direnç artışına katkıda bulunurlar (33,34). Platelet aktive edici faktör (PAF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), serotonin, araşidonik asit, peptidolökotrienler gibi nörohumoral maddeler vazokonstrüktör etki yaparlar. Vazokonstrüktif ajanlar pulmoner vasküler yatakta daralmaya neden olarak pulmoner vasküler direnç artışına ve pulmoner vasküler yatakta dolaşımın azaldığı ventilasyonun devam ettiği alanlarda ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesinin bozulmasına neden olurlar(33,35).

Pulmoner vasküler direnç artışının fizyopatolojik sonuçları tıkanan damar yatağının genişliğine ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının kapasitesine bağlıdır. Normal kişilerde tıkanan damar yatağının genişliği ile pulmoner arteriyel hipertansiyon arasında bir ilişki varken, önceden kardiyopulmoner hastalığı olanlarda trombüs büyüklüğü ile gelişen pulmoner arter basınç yüksekliği arasında uyumsuzluk söz konusudur.

Pulmoner emboli gelişmesini takiben tıkanan damar yatağının beslediği akciğer dokusunda perfüzyon durup, ventilasyonu devam ettiğinden alveoler ölü boşluk alanı oluşur. Hipokseminin de katkıda bulunduğu hiperventilasyon gelişir. Hem hiperventilasyon hem de ölü boşluk ventilasyonu sonucu alveoler hipokapni meydana gelir. Oluşan alveoler hipokapni ve kesilen pulmoner dolaşım nedeniyle tıkanan alanın distalinde bronkokonstrüksiyon ve alveoler kollaps eğilimi doğar. PTE' yi takiben bir süre sonra tıkanan yerin distalindeki alveoler alanda sürfaktan yapımı bozulur ve sürfaktan azalır. Bu durum alveoler kollaps, atelektazi ve alveoler ödeme neden olur. Sürfaktan kaybı perfüzyonun durmasından 3-4 saat sonra başlar, 12-15.saatte en şiddetli hale gelir ve 24-48 saat sonra aşık atelektazi oluşur. Ventilasyon alanlarının kaybı ile V/Q dengesinin bozulduğu akciğer alanları ortaya çıkar. V/Q dengesizliği yaygın ise akciğerin total difüzyonunda da azalma meydana gelebilir (36,37,38).

Hipoksi; oluşan bronkokonstrüksiyon ve V/Q dengesinin bozulması, azalan kardiyak kan atım hacmi nedeni ile arteriyel-venöz oksijen farkında artma, şant gelişimi ve difüzyon yeteğinde genel bir azalma nedeniyle oluşmaktadır (36,37)

Akcığer infarktüsü; PTE'nin etkilediği akciğer parankiminde oksijen transferinin tamamen durması ve doku kaybı sonucu gelişir. Bronşial dolaşım sistemik dolaşımdan kan

aldığından dolayı etkilenen bölge beslenmeye devam eder. Bu yüzden akciğer infarktüsü önceden kardiyak veya pulmoner hastalığı olup ventilasyonun durduğu hastalarda beklenir (39).

Şant gelişimi; hem ventilasyonun atelektazi ve ödem nedeni ile kaybolduğu alanlarda gelişir, hem de artan PAB ile önceden var olan pulmoner arteriyo-venöz anastomozların açılması ve işler hale gelmesi ile olur. Hatta, ileri olgularda foramen ovale bile açılabilir ve şanta katkıda bulunabilir.

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

- 1) Pulmoner kapillerde gelişen hiperperfüzyon,
- 2) Nörohümorale ve refleksi 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.(40)

Damar yatağının %50'sinden fazlasının aniden tıkanacağı masif embolizm sonucu, pulmoner arter basıncının (PAB) kısa sürede 40 mmHg'nın üzerine çıkması ile akut sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik disfonksiyonu ve kardiyovasküler kollaps (sistemik hipotansiyon, şok) gelişir (41). Bir iki gün içerisinde vücudun endojen trombolitik sisteminin aktive olması ile tıkanan damarların rekanalizasyonu başlar ve 10-14 gün içerisinde büyük ölçüde tamamlanır. Tamamen rekanalize olması 4-8 haftayı bulur. Ancak olguların sadece yarısında tam rezolüsyon gelişir, diğer yarısında trombüs organize olur ve rezidüel trombüs kalır (42). Nadiren bazı olgularda rekanalizasyon gerçekleşmez, pulmoner hipertansiyon gelişir. Tekrarlayan mikrotromboemboliler de pulmoner hipertansiyon ile sonuçlanabilir.

B.5. RİSK FAKTÖRLERİ

VTE olgularının %75'inde Virchow triadında yer alan damar endotel hasarı, hiperkoagülabilite ve staz faktörlerinden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır (43). Herhangi bir risk faktörü saptanmayan olgular idiyopatik olarak değerlendirilir, bu olgularda gizli kanser ve trombofili olasılığı daha yüksektir (13,44). İdiyopatik VTE olgularının %7-12'sinde dikkatli klinik değerlendirme, rutin kan tetkikleri ve akciğer grafisi ile daha önce tanı konulmamış kanser tanısı konulabilir (17,45). Ancak ileri kanser

araştırmasının sürviye katkısı gösterilemediğinden kanser tanısı yönünden tarama yapılması önerilmez (1,45).

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(46). Bu sayede riskli gruplara PTE gelişmeden, önleyici tedavi uygulanabilme şansı doğmaktadır.

Değişik kaynaklarda PTE risk faktörleri için farklı sınıflamalar yapılmıştır. Tapson ve ark. önerdiği sınıflamaya göre risk faktörleri edinsel ve kazanılmış olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo3) (47).

BTS (British Thorasic Society) 2003 Guidelines'ında risk faktörleri major ve minör olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 4) (17).

Tablo 3. VTE risk faktörleri (47)

Genetik risk faktörleri	Kazanılmış risk faktörleri
Antitombin III eksikliği	İleri yaş
Protein C eksikliği	Nefrotik sendrom
Protein S eksikliği	Şişmanlık
Aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden)	Uzun süreli sayahat
Protrombin G20210A mutasyonu	Major cerrahi (pelvik, abdominal)
Hiperhomosisteinemi	İmmobilizasyon, travma
Faktör VIII artışı	Kanser
Konjenital disfibrinojenemi	Konjestif kalp yetmezliği, Miyokard infarktüsü
Antikardiyolipin antikorları	Gebelik/lohusalık
Plazminojen eksikliği	İnme
Faktör VII eksikliği	Oral kontraseptif kullanımı
Faktör IX artışı	Hormon replasman tedavisi
	Kemoterapi
	Santral venöz kateter
	Spinal kord yaralanması
	Polisitemia vera

Tablo 4. PTE klinik risk faktörleri BTS 2003 Guideline (17)

MAJOR RİK FAKTÖRLERİ	
Cerrahi	1-Major abominal/pelvik operasyonlar 2-Diz/kalça replasmanı 3-Postoperatif yoğun bakım
Obstetrik	1-Hamileliğin son dönemi 2-Sezaryan 3-Puerperium
Alt ekstremit problemleri	1-Fraktür 2-Variköz venler
Malignensi	1-Abdominal/pelvik maligniteler 2-İlerlemiş/metastatik maligniteler
Mobilitede azalma	1-Hospitalizasyon 2-Yoğun bakım
Diğerleri	Geçirilmiş VTE
MİNÖR RİSK FAKTÖRLERİ	
Kardiyovasküler	1-Konjenital kalp hastalığı 2-Hipertansiyon 3- Santral venöz katater 4-Konjestif kalp yetmezliği 5-Yüzeyel venöz tromboz
Östrojen	1-Oral kontraeptif 2-Hormon replasman tedavisi
Diğerleri	1-KOAH 2-Okkült malignensi 3-Uzun mesafeli sedanter yolculuk 4-Trombotik hastalık 5-Obezite 6-Nörolojik hastalık sekeli 7-Diğer (inflamatuvar barsak hastalığı, nefrotik sendrom, kronik diyaliz, Behçet hastalığı, miyeloproliferatif hastalıklar, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri)

B.5.1.Genetik risk faktörleri

PTE saptanan bir hastada, aşağıdaki faktörlerden bir veya birkaçının varlığında genetik risk faktörleri yönünden araştırma yapılmalıdır:

- Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan tekrarlayan VTE atakları olanlarda
- Ailesinde VTE öyküsü saptananlarda
- Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremit, batin içi venler) tromboz gelişenlerde
- Tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlarda
- Warfarine bağıli deri nekrozu öyküsü olanlarda
- Neonatal tromboz öyküsü olanlarda

Antitrombin 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(46). AT III eksikliğinin 2 tipi vardır (48);

1. Tip I AT III eksikliği; AT III`ün hem fonksiyonel hem de immünolojik olarak azalması ile karakterizedir.
2. Tip II AT III eksikliği; Burada variant AT III molekülleri vardır. AT III`ün reaktif ucundaki defekt, heparine bağlanma sahasındaki defekt veya multipl fonksiyonel defektlerle karakterizedir. Genetik geçiş otozomal dominanttır, homozigot durumu oldukça nadirdir, etkilenenlerin çoğu AT III ün %40-70 normal olduğu heterozigot formdur(48)

Protein C Eksikliği: Protein C, karaciğerde sentez edilen bir glikoproteindir. Koagülasyon esnasında trombinle aktive olmaktadır. Protein C eksikliğinin 2 alt tipi bulunmaktadır (49):

1. Tip I Protein C eksikliği: Genetik defekt nedeniyle protein C antijen seviyesinde düşüklük vardır, protein C aktivitesi normaldir.
2. Tip II Protein C eksikliği: Anormal protein C molekülü bulunmaktadır. Protein C antijeni normal olmasına karşın protein C aktivitesi düşüktür.

Protein S Eksikliği: Protein S, karaciğer, endotel, beyin, megakaryosit, böbrek ve testisin Leiding hücrelerinde sentezlenen, K vitaminine bağımlı plazma proteinleridir. Aktive protein C`nin kofaktörüdür. FVa ve FVIIIa`nın inaktivasyonu işleminde PC`den bağımsız bir

rol de oynadığından önemli bir antikoagülan proteindir ve eksikliği tromboz oluşumu için önemli bir risk faktörüdür (50).

Aktive Protein C Rezistansı (Faktör V Leiden): Vakaların %90'dan fazlasında faktör V geninde tek bir nokta mutasyonu vardır. Bu mutasyonda 506. sıradaki arginin ile glutamin yer değiştirir(51,52). APC rezistansı kalıtsal trombozis sebeplerinin en sık gözlenenidir(46). Heterozigot taşıyıcılarda venöz tromboz geliştirme riski normal popülasyona göre 5-10 kat fazlayken, homozigot olan bireylerde tromboz geliştirme riski 50-100 kat artmıştır (53,54).

Protrombin G20210A Gen Mutasyonu; Protrombin (faktör II) karaciğer tarafından üretilen ve aktive formu fibrinojenin fibrine dönüşümünde kilit görevi yapan vitamin K bağımlı bir zimojendir (55). Kalıtsal trombofililer arasında ikinci sıklıkta görülen protrombin G20210A mutasyonu ilk kez 1996 yılında Poort tarafından tanımlanmıştır (56). Bu noktasal mutasyonda protrombin geninin 3' ucunda 20210 no'lu guanin ile adenin yer değiştirmiştir. Karaciğerden protrombin üretimi ve artmış trombin oluşumu, tromboza eğilim ortaya çıkarmaktadır (54, 56). Protrombin G20210A mutasyonu olanlarda tromboz için rölatif risk 2 6 kat artmıştır (54).

Hiperhomosisteinemi ve metil hidrofolat redüktaz (MTHFR): Homosisteinin remetilizasyon ile methionine dönüşmesini sağlayan enzim olan MTHFR'ı kodlayan gende 677. pozisyonadaki sitozin ile timinin yer değiştirmesiyle 222. aminoasitte alanin yerine valin geçer. Bu noktasal mutasyon sonucu kalıtsal olarak hiperhomosisteinemi ortaya çıkabilir. Hiperhomosisteinemi çeşitli mekanizmalar ile tromboza yol açmaktadır. Bunlar; endotelial zedelenme, intimal kalınlaşma, düz kas hipertrofisi, düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonu, lipoprotein (a) artışı, endotele monositlerin migrasyonu, FV ve doku faktörü aktivasyonu, trombin oluşumu, tromboksan-A, trombosit adezyon ve agregasyon artışı, nitrik oksit, prostosiklin, doku plazminojen aktivatör, trombomodulin, heparin sülfat azalması, APCR oluşumu yanı sıra DNA hipometilizasyonudur (54).

Faktör VIII Düzeyi Yüksekliği; Faktör VIII düzeyi yüksekliği VTE için bağımsız risk faktörüdür, rölatif risk 4.8'dir. Tekrarlayan VTE'lerde faktör VIII düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir(46)

Trombofili araştırmasına Faktör V Leiden, protrobin 20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikor varlığı incelemeleri ile başlanıp, ardından daha az sıklıkla rastlanan antitrombin III, protein C ve protein S eksikliğini araştırmak uygun olan bir yaklaşımdır (57). Tromboz sonrası akut dönemde protein C, protein S ve antitrombin III düzeyleri tüketime bağlı olarak azalacağından, bu eksikliklere yönelik testler akut evre geçtikten sonra (3-6 hafta)

yapılmalıdır. Heparin kullananlarda antitrombin III, oral antikoagülan kullananlarda protein C ve protein S ölçümleri yapılamaz. Protrombin 20210A ve Faktör V Leiden mutasyon araştırması her zaman yapılabilir.

Kalıtsal trombofili faktörlerinin toplumdaki prevalansı bölgesel farklar göstermektedir. Ülkemizde hereditör trombofili ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda en sık rastlanan hereditör faktörün faktör V Leiden mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının sağlıklı toplumda %2-12, VTE'li grupta ise %5-35 arasında değiştiği gösterilmiştir (Tablo 5). Ayrıca faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de VTE'de anlamlı olduğu bulunmuştur. Hiperhomosisteinemi ise sağlıklı toplumda da yüksek olması nedeniyle ülkemizde anlamlı risk faktörü olarak saptanmıştır (42,58,59).

Tablo 5. Ülkemizde kalıtsal risk faktörlerinin sağlıklı toplumda ve hasta gruplarındaki oranları (42,58,59)

	Sağlıklı toplum (%)	DVT'li hastalar (%)	PTE'li hastalar (%)	VTE'li hastalar (%)
Faktör V Leiden mutasyonu (heterozigot + homozigot)	2-12	24.6-28.8	7.9-21	5.4-35
Faktör V Leiden mutasyonu (homozigot)	0-3.0	0-1.6	*	2.6-4.8
Faktör V Leiden mutasyonu (heterozigot)	0-8.8	22.9-28.8	*	17-30
Protrombin 20210A mutasyonu	0-4.8		0-7.7	5.7-11
Protein C eksikliği	0-2	5.4	2.5	5.8-13.5
Protein S eksikliği	0-3.0	5.4	3.8	3.1-13.5
Antitrombin III eksikliği	0-0.5	0	2.5	1.0-5.4
Antifosfolipid antikorları	6.1	*	*	*
Artmış faktör VIII	3.0-9.4	*	53.3	53.1-55
Artmış faktör IX	4.7	*	*	*
Hiperhomosisteinemi	8.9	5.4	8.8	11.5-17.6
Kalıtsal trombofili	15.1	37.4	7.9-8.6	41.6

* Veri yok

Hereditör trombofili VTE olgularının yaklaşık %25-50'sinde bulunur (17). Antifosfolipid sendromu olgularının üçte birinde DVT ve %10'unda pulmoner emboli saptanır (60). Antitrombin III, protein C ve S eksiklikleri, homozigot faktör V Leiden mutasyonu VTE riskini artırır (1,17). Protrombin G20210A mutasyonunun ve heterozigot faktör V Leiden mutasyonlarının da riski arttırdığına dair bulgular mevcuttur (61).

B.5.2.Kazanılmış risk faktörleri

İleri yaşlarda VTE insidansı artar ancak, ileri yaşın bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır(1,17). Obezite VTE riskini 2-3 kat artırır ve kilo arttıkça VTE olasılığı artar (13,62,63). Major cerrahi girişim, VTE'ye neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim VTE riskini 6-22 kat artırır (12,28)

İnme geçiren hastalarda DVT riski %30-80, PTE riski %10 civarındadır (64).VTE oranı miyokard infarktüsü geçiren hastalarda %5,35, konjestif kalp yetmezliği hastalarında %9-21 arasındadır (45,65,66). Ejeksiyon fraksiyonu düşükçe emboli riski artmaktadır (67).

İmmobilite VTE için önemli bir risk faktörüdür. Kısa süreli (7 gün) immobilizasyon bile VTE riskini arttırmaktadır (45). Cerrahinin immobilizasyona yol açarak emboli riskini arttırdığı iyi bilinmesine karşılık, dahili hastalıklardaki risk çoğunlukla ihmal edilmektedir. Dahili servislerde yatan hastaların %20'sinde, cerrahi servislerde yatan hastaların ise %40'ında VTE gelişmektedir (23).

Gebelikte PTE riski 5 kat artmaktadır (68). Özellikle postpartum döneminde, preeklampsi durumunda, sezaryan operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk yüksektir (17). Postmenopozal hormon replasman tedavisi VTE riskini 2-5 kat artırır (69,70).

Kanser hastalarında %4-28 oranında VTE saptanır, tanı konulduğunda metastatik kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1.4-21.5 kat daha fazladır (71)

Santral venöz kateter ya da transvenöz pacemaker uygulanan hastalarda üst ekstremitelerde DVT veya PTE gelişme riski artmaktadır (72,73).

B.6. PULMONER TROMBOEMBOLİZMDE KLİNİK

B.6.1. Semptom ve bulgular

Özellikle dispne, göğüs ağrısı ve taşikardi ile başvuran, akciğer grafisi normal olan ve var olan semptomları başka bir hastalık ile açıklanamayan hastalarda PTE'den kuşulanılmalıdır. PTE tanısında en önemli basamağı klinik olarak PTE'den şüphelenmek

oluşturmaktadır. Klinik semptom ve bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına (tek/multipl), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, tekrarlayıcı olup olmadığına, rezolüsyon hızına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının kapasitesine bağlı olarak değişmektedir (8). Klinik bulgular semptomsuz bir tabloda ani ölüme kadar olan geniş bir yelpaze içinde yer alabilir. Sık rastlanan dispne, göğüs ağrısı, taşipne ve taşikardi gibi semptomlar PTE'ye özgü değildir. Hastanın semptomları, fizik muayene bulguları, laboratuvar testleri ile ayırıcı tanısı yapılarak, klinik olasılık belirlenip erken tedavi şansı elde edilebilir. PTE'de gözlenen semptom ve bulgular Tablo 6'te gösterilmiştir.

Tablo 6. Pulmoner tromboembolide semptom ve bulgular (42)

Semptomlar	Bulgular
Nefes darlığı	Taşipne(>20/dk)
Göğüs ağrısı	Taşikardi (>100/dk)
Hemoptizi	Raller
Çarpıntı	DVT bulguları
Terleme	Ateş (>38° C)
Bacaklarda ağrı, şişlik	Gallop ritmi
	P2 sertliği, S3-S4 duyulması
	Pulmoner odakta sistolik üfürüm
	Hipotansiyon
	Plevral frotman
	Homans bulgusu
	Her iki alt ektremite arasında çap farkı

Ani başlangıçlı dispne akut embolide sık görülen bir semptom olmasına rağmen, PIOPED'e (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) göre sonunda PTE tanısı kanıtlanmış hastaların %27'sinde ise dispne görülmediği vurgulanmıştır. Plöretik tarzda göğüs ağrısı hastaların %66'sında görülürken, hemoptizi daha az sıklıkta görülür. Öksürük, bacakta şişlik ve bacak ağrısı gibi diğer semptomlar hastaların %50'sinden azında görülür. Ayrıca özellikle masif embolide ölüm hissi olabilir. Masif embolide sağ ventriküler iskemiye bağlı anjina tarif edilebilir. Ateş olaydan birkaç saat sonra yükselebilir ancak 38,3°C'yi geçmez ve birkaç gün sürebilir. Kuvvetli hemoptizi nadirdir ve hiçbir zaman ilk bulgu

değildir. Masif embolide sol sternal kenar boyunca sağ ventriküler vuru pulmoner kapak kapanma sesinde sertleşme gibi sağ ventrikül yüklenmesi veya yetmezliği bulguları olabilir. Eğer sağ ventriküler yetmezlik gelişmiş ise S2’de sabit şiddetlenme, S3 ve/veya S4, boyunda venöz dolgunluk ve siyanoz olabilir (75). Semptom ve bulguların görülme sıklıkları ile ilgili veriler Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. PTE’de semptom ve bulguların görülme sıklıkları (%) (74)

Septom/bulgu	Masif PTE	Submasif PTE	Altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olmayanlarda PTE
Dispne	85	82	73
Plöretik göğüs ağrısı	64	85	66
Öksürük	53	52	37
Hemoptizi	23	40	3
Taşıpne	95	87	70
Taşikardi	48	38	30
P2’de şiddetlenme	58	45	23
Raller	57	60	51
Flebit	36	26	11

Pulmoner embolinin kaynağını tespit etmek için ekstremitte muayenesi yapılması gerekmektedir. DVT olan hastalarda en sık görülen semptom ve bulgular arasında bacakta ağrı, şişlik (çoğunlukla tek taraflı), ısı artışı, renk değişikliği, eritem, gastroknemius kasının üzerine basıldığında veya ayak dorsofleksiyona getirildiğinde ağrı duyulması (Homans bulgusu) dır. Kollateral dolaşımın artması nedeniyle bazen yüzeysel venler geniş olarak izlenebilir ve kollateraller görülebilir. DVT gelişen olguların %50’sinden azında klinik semptom ve belirtiler bulunur. 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 (76).

B.6.2.Klinik tablolar

Büyük bir trombüs ana pulmoner arter, segment veya subsegment dallarına yerleşerek hemodinamik bozukluğa yol açar. Hastalarda nedeni açıklanamayan ani başlangıçlı dispne, taşıpne, taşikardi ön plandadır, anksiyete ve substernal baskı hissi olabilir. Küçük trombüsler daha periferik pulmoner arterlere ulaşp, pariyetal plevrayı etkileyerek inflamatuvar yanıtı

başlatıp, plöretik göğüs ağrısı ve plevral sıvıya yol açabilir. Periferik tıkanmalarda infarktüs gelişme olasılığı daha yüksektir.

Pulmoner embolide klinik tablolar (42)

- masif,
- submasif
- non-masif olarak sınıflandırılır.

Masif emboli: Hipotansiyon, şok veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur. Pulmoner damar yatağının %50 veya daha fazlası tıkanığında ani başlayan nefes darlığı ile birlikte hipotansiyon, şok tablosu gelişir. Siyanoz, apati, oligüri, mental konfüzyon saptanabilir.

Submasif emboli: Normal sistemik kan basıncına karşılık ekokardiyografide(EKO) sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları (dilatasyon, hipokinezi) bulunmaktadır.

Non-masif emboli: Sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal olarak bulunur.

Pulmoner Tromboemboli Ayırıcı Tanısı

Pulmoner tromboembolinin kesin tanısını koymak her zaman kolay olmayabilir ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken oldukça fazla sayıda hastalık vardır(77). Bunlardan başlıcaları:

1. Miyokard infarktüsü
2. Pnömoni/plörezi
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

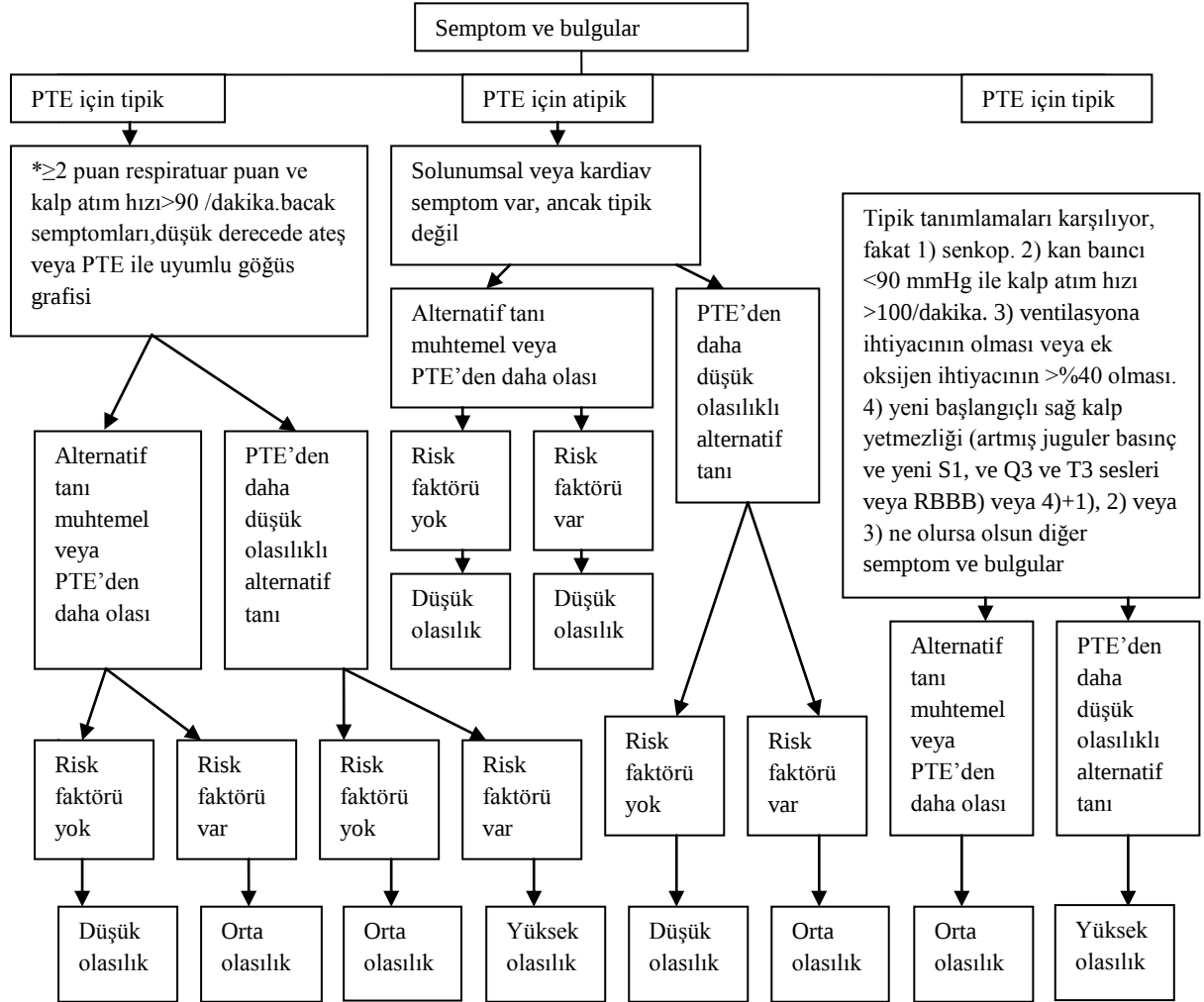
15. Anksiyete

B.6.3.Klinik skorlama

Pulmoner tromboembolizm tanısı için ilk basamak klinik şüphe ile başlar. Ani gelişen ve başka nedene bağlanamayan nefes darlığı, plöretik göğüs ağrısı ve taşipne şikayeti ile başvuran hastalarda PTE'den şüphelenmek gerekmektedir. Semptomlar, klinik bulgular ve laboratuvar tetkikleri PTE tanısı konulmasında veya ekarte edilmesinde yeterli olamamaktadır. PTE şüphesinde hangi olgularda ileri incelemenin gerektiğinin belirlenmesinde yardımcı olacak sınıflamalara ihtiyaç duyulmuştur. PTE ön tanılı olguların klinik bulgularının tanı değeri ve ileri incelemeye yönlendirmedeki önemi, iki büyük prospektif çalışma ile gösterilmiştir (8,79).

Wells ve arkadaşları 1998 yılındaki ilk çalışmalarında hastaları semptomlar, risk faktörleri ve fizik muayene bulgularına dayanarak, pulmoner emboli olasılığı açısından düşük, orta ve yüksek olasılık olarak gruplandırarak bir algoritma geliştirmişler (Şekil 1) (120). Ardışık olarak yatan veya ayaktan pulmoner emboli olasılığı olan 1239 hastada bu algoritma uygulanmıştır. Düşük, orta ve yüksek olasılık olarak gruplandırıdıklarında sırasıyla PTE oranları %3.4, %27.8 ve %78.4 olarak saptanmış (120). Wells ve arkadaşlarının geliştirdikleri bu algoritma pulmoner emboli olasılığını tahmin etmede çok önemli bir gelişme idi. Fakat bu algoritmayı kısıtlayan önemli bir problem kolay hatırlanamaması ve klinikte kolay uygulanamaması idi. Wells ve arkadaşları daha sonra 2000 yılında pulmoner emboli olasılığını daha rahat tahmin edebilmek için yeni bir skorlama geliştirmişler. PTE olasılığı bulunan yatan ve ayaktan 1260 hastayı içeren çalışmada 40 değişken potansiyel risk faktörü olarak değerlendirilmiş. Sadece 7 değişken PTE ile ilişkili bulunmuş. Bu değişkenlere 1-3 arasında puanlar verilerek Wells skorlaması oluşturuldu. Skor ≤ 2 ise düşük olasılık, 2-6 ise orta olasılık >6 ise yüksek olasılık olarak değerlendirilmiş (Trikotomize Wells skorlaması). Yüksek olasılık grubundakilerin %50'sine, orta olasılık grubundakilerin %18,8'ine, düşük olasılık grubundakilerin %2' sine PTE tanısı konulmuştur. Wells ve arkadaşları bu skorlamayı daha basite indirmek için PTE klinik olasılığı zayıf ve PTE klinik olasılığı kuvvetli olarak iki kategoriye ayırmışlar. Skor ≤ 4 ise PTE klinik olasılığı zayıf (unlikely), skor >4 ise PTE klinik olasılığı kuvvetli (likely) olarak gruplandırmışlar (Dikotomize Wells skorlaması) (Tablo 8). Wells skorlamasında düşük olasılık (skor <2) ve whole blood D-dimer birlikte değerlendirildiğinde 3 aylık PTE gelişme oranı %2,7'dir. Wells unlikely (skor ≤ 4) kullanılıncaya bu oran %0,3-1,7'ye düşer (80). Wells skoru unlikely (skor ≤ 4) ve rapid ELİSA

D-dimer ile birlikte değerlendirildiğinde PTE ve DVT olasılıkları sırasıyla %0,4 ve %0,1'dir (80). Bu klinik model ile birlikte V/P sintigrafisi ve Doppler USG kullanarak 1239 olgunun %96'sına doğru venöz tromboembolizm (DVT ve/veya PTE) tanısı konulmuş ya da dışlanmış olup olguların sadece %3,7'sinde venografi ya da anjiyografi gibi invaziv yöntemlere gerek duyulmuştur.



Şekil 1. Pulmoner emboli olasılığında Wells tahmin algoritması (120)

*Solunumsal puan dispne veya kronik dispnenin kötüleşmesi, plöretik göğüs ağrısı, retrosternal olmayan veya plöretik olmayan göğüs ağrısı, arteriyel oksijen saturasyonunun >%92, hemoptizi, ve plevral sürtünme. Risk faktörü 12 hafta içinde geçirilmiş cerrahi, immobilizasyon (semptomların ortaya çıkmasından 4 hafta önceye kadarki 3 veya daha fazla gün tam yatak istirahati), alt ekstremitenin fraktürü ve 12 hafta içinde fraktürle birlikte immobilizasyon, derin ven trombozu veya pulmoner emboli için güçlü aile hikayesi (2 veya daha fazla aile üyesinde objektif olarak gösterilmiş olay veya hereditör trombofili için birinci dereceden ilişki, kanser (tedavisi son 6 aydır devam eden veya palyatif evrede olan), postpartum periyod ve alt ekstremitte paralizisi. RBBB, sağ dal bloğu

Tablo 8. Wells (Canadian) pulmoner tromboemboli klinik olasılık skorlaması* (42)

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulguları varlığı	3.0
Alternatif tanı olasılığı düşük	3.0
Taşikardi (>100/dk)	1.5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5
Daha önce DVT veya pulmoner emboli öyküsü	1.5
Hemoptizi	1.0
Kanser varlığı	1.0

* Trikotomize

Total skor: <2.0 puan: Düşük klinik olasılık

2.0- 6.0 puan: Orta klinik olasılık

>6.0 puan: Yüksek klinik olasılık

*Dikotomize ≤4 puan: PTE klinik olasılığı zayıf (unlikely)

>4 puan: PTE klinik olasılığı kuvvetli (likely)

Çok merkezli bir çalışma olan “Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis” (PIOPED) çalışması, pulmoner tromboemboli tanısı pulmoner anjiyografi ile kanıtlanmış 251 hastada, V/Q sintigrafisi ve klinik skorlama ile hangi oranlarda doğru tanı konulabildiği hususunda yapılmış önemli bir prospektif çalışmadır (9). PIOPED, çok merkezli ve en kapsamlı çalışma olup, altın standart olarak pulmoner anjiyografinin (PA) kabul edildiği akut PTE için V/Q sintigrafisinin tanısallık etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmadır. Tetkikin diagnostik performansının cinsiyetler arasında ve yaşlar arasında anlamlı bir değişiklik göstermediği belirlenmiştir. Hastalar normal, yüksek, orta ve düşük olasılıklı PTE ile uyumlu olarak sınıflandırılmıştır. PIOPED kriterlerinin oluşumu sırasında çalışmaya katılan araştırmacılar arası uyum normal olanlar ile yüksek olasılıklı hasta gruplarında %92-95 iken,

orta olasılıklı grupta %70 olarak bulunmuştur. Revize PIOPED'te kriterler gözden geçirilmiş, orta olasılıklı gruptaki hasta sayısını hem azaltmak hem de okuyucular arası uyumu arttırmaya yönelik değişiklikler yapılmıştır. Sonraki yıllarda pek çok klinik destekli çalışma yapılmış ve V/Q sintigrafisinin önemi vurgulanmıştır. Ancak bu çalışmalarda farklı değerlendirme kriterleri kullandığından PIOPED çalışmaları ile tam karşılaştırma mümkün olamamıştır (82,83,84). Yüksek klinik olasılığı olan hastaların %68'inde, orta klinik olasılığı olan hastaların %30'unda, düşük klinik olasılığı olan hastaların %9'unda PTE tanısı doğrulanmıştır (8). PIOPED kriterlerinin oluşturulması sırasında altın standart olarak pulmoner anjiografinin belirlenmesi V/Q sintigrafisinin tanısallık değerini belirlerken yanlış yönlendirici olmaktadır. Zira PA AC değerlendirilmesinde dahi okuyucular arası uyum % 45-66 arasında değişmektedir. Böylece V/Q sintigrafisinin özgüllüğünün düşük olduğu izlenimi çıkmaktadır (82).

Geneva skoru, acil serviste PTE ön tanısı düşünülen 1090 hastayla yapılan bir çalışmadan elde edilmiştir. Bu çalışmada Wicki ve arkadaşları acil servise PTE ön tanısıyla başvuran 1090 olguda yaş, risk faktörleri, radyoloji ve arteriyel kan gazı bulgularını değerlendirerek yeni bir klinik olasılık sınıflaması oluşturmuşlardır (Tablo 9). Yedi değişken PTE ile ilişkili bulunmuş. Buna göre yüksek olasılık grubunun %81'inde, orta olasılık grubunun %38'inde ve düşük olasılık grubunun %10'unda PTE saptamışlardır. Bu klinik olasılık sınıflaması Geneva klinik skorlaması olarak adlandırılmıştır (9).

Geneva skorlaması gaz değişimi ve radyografik bilgi gerektiren yedi değişkenden oluşmaktadır. Pnömoni ve Kronik Obstrüktif Akciğer hastalığı (KOAH) gibi hastalıklarda PTE'dekine benzer radyolojik ve arteriyel kan gazları (AKG) değişiklikleri görülebilmektedir. Son olarak gaz değişimi ve radyografik bilgi gerektirmeyen sekiz değişkenli Modifiye Geneva skorlaması onaylanmış ve yayınlanmıştır (2). Modifiye Geneva skorlaması Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Geneva kurallarına göre PTE klinik olasılık skoru (9)

Kriterler	Puan
Yaş 60-79 ≥80	+1 +2
Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	+2
Son 4 hafta içerisinde cerrahi	+3
Kalp hızı >100/dakika	+1
PaCO₂ <35 mmHg 35-39 mmHg	+2 +1
PaO₂ <49 mmHg 49-59 mmHg 60-71 mmHg 72-82 mmHg	+4 +3 +2 +1
Göğüs grafisi Band atelektazi Tek taraflı diafragma elevasyonu	+1 +1

Total skor: <5 puan: Düşük klinik olasılık

5-8 puan: Orta klinik olasılık

>8 puan: Yüksek klinik olasılık

Tablo 10. Modifiye Geneva skorlaması* (42,47)

Bulgu	Puan
> 65 yaş	1
Daha önce DVT veya pulmoner tromboemboli öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75-94/dakika	3
Kalp hızı: >95/dakika	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4

* Total skor 0-3 puan: Düşük olasılık

4-10 puan: Orta olasılık

≥11 puan: Yüksek olasılık

Miniati ve arkadaşları ‘Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis’ (PISA-PED) çalışmasından yararlanarak, PTE şüphesi bulunan 750 hastanın klinik, elektrokardiyografik, radyolojik ve arter kan gazı verilerini değerlendirerek olguları düşük, orta ve yüksek klinik olasılık düzeylerine göre sınıflara ayırmışlardır (Tablo 11). Klinik olasılık düzeyleri ile perfüzyon sintigrafisi sonuçlarını karşılaştırmışlar. Yüksek olasılık grubundakilerin %91’ine, orta olasılık grubundakilerin %47’sine, düşük olasılık grubundakilerin %9’una PTE tanısı konulduğunu saptamışlardır (85).

Tablo 11: Miniati yöntemine göre PTE klinik olasılık sınıflaması

<u>Yüksek klinik olasılık</u> 1. Başka bir nedenle açıklanamayan şu üç semptomdan en az birinin olması: Aniden başlayan dispne, göğüs ağrısı veya senkop 2. Şu bulgulardan en az ikisinin olması: Sağ kalp yüklenmesine ait EKG bulgusu, radyolojik olarak oligemi, hiler arter amputasyonu yada infarkt ile uyumlu kama şekilli opasite
<u>Orta klinik olasılık</u> Üç semptomdan birinin bulunması ama buna eşlik eden EKG veya radyolojik bulgunun olmaması
<u>Düşük klinik olasılık</u> Üç semptomdan hiçbirinin olmaması ya da bu bulguları açıklayabilecek KOAH, pnömoni, akciğer ödemi, myokard infarktüsü, pnömotoraks gibi başka tanıya ait bulguların olması

Bir başka skorlama Hyers tarafından 1995 yılında yapılmıştır. Bu skorlamam sistemi radyografik özellikler ve gaz değişim parametrelerini içermektedir. Hyers skorlaması tablo 12’de gösterilmiştir (86).

Tablo 12. Hyers yöntemine göre PTE klinik skorlaması (86)

Düşük klinik olasılık	1-Risk faktörü yok 2-Başka bir nedene bağlanabilen ani nefes darlığı, takipne, plöretik göğüs ağrısı 3-Başka bir nedene bağlanabilen radyoloji, kan gazı anormalliği
Orta klinik olasılık	Yüksek, düşük olasılık kriterlerine uymayan
Yüksek klinik olasılık	1-Risk faktörü var 2-Nedeni açıklanamayan ani nefes darlığı, takipne, plöretik göğüs ağrısı 3-Nedeni açıklanamayan radyolojik bulgu, kan gazı anormalliği

B.7.PULMONER TROMBOEMBOLİZMDE TANI

Pulmoner emboli tanısına giden ilk yol hastalıktan kuşkulama ile başlar. Dispne, taşipne, taşikardi, göğüs ağrısı gibi sık rastlanan semptomların ve fizik muayene bulgularının sadece bu hastalığa özgü olmaması, DVT klinik bulgularının hastaların en fazla %50'sinde var olabileceği göz önüne alındığında yalnızca klinik bulguların kullanılmasının doğru tanı ve uygun tedavi kararı için ciddi yanılgılara sebep olabileceği açıkça ortadadır. Akciğer grafisi, EKG, biyokimyasal tetkikler ve arter kan gazı incelemelerinin klinik değerlendirmeye katkısı vardır, ancak kesin tanı için yeterli olamamaktadırlar. Bu nedenle kesin tanı görüntüleme yöntemlerine dayanmaktadır.

Günümüzde noninvaziv tanı yöntemlerinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Uygun tanı algoritmaları ile birlikte D-dimer, ekokardiyografik incelemeler, bilgisayarlı tomografik yöntemler, derin ven trombozuna yönelik incelemeler, V/Q sintigrafisi kullanıldığında invaziv tanı yöntemlerine olan ihtiyaç belirgin olarak azalmaktadır.

Akciğer grafisi

Çeşitli radyolojik bulgular tanımlanmasına rağmen hiçbir PTE'ye spesifik olmadığından akciğer radyolojisi tanı koydurucu değildir. Yaşamı tehdit eden embolilerde bile hiçbir radyolojik bulgu olmayabilir. Ancak akciğer grafisinin ayırıcı tanının yapılmasına ve sintigrafik bulguların değerlendirilmesine katkısı büyüktür. Akciğer grafisinin esas rolü PTE'yi taklit eden pnömotoraks, pnömoni gibi nedenleri ekarte etmektir.

PTE tanısı pulmoner anjografi ile doğrulanmış hastaların %12 sinde göğüs grafisinde patoloji saptanmamıştır (87). Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE'li hastaların yaklaşık %20'sinde akciğer grafisi normaldir. Radyolojik bulgular emboli alanının genişliğine, altta yatan kronik kardiyopulmoner hastalığın varlığına ve infarktüs gelişip gelişmemesine bağlı olarak değişebilmektedir. İnfarkt olmayan embolilerde; oligemi, hacim kaybı, pulmoner arter değişiklikleri, kardiyak değişiklikler, lineer atelektazi görülebilirken infarkt varlığında parankimal opasite, hacim kaybı ve plevral efüzyon görülebilir.

Azalmış kanlanma, parankimde vasküler yapıların görülebilirliğinin kaybına bağlı sınırlı hiperlüksensi görünümüne neden olmaktadır. Westermarck işareti olarak bilinen periferik oligemi oldukça geniş lobar veya segmenter arterin oklüzyonundan dolayı (lokal) 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.

Hampton hörgücü; pulmoner infarktüsün klasik radyolojik bir bulgusudur. Sıklıkla plevral tabanlı, tepesi akciğer hiluslarına doğru uzanan, üçgen veya koni şekilde yoğunluk artımlarıdır. 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. Tipik olarak embolinin oluşmasından 24 saat sonra görülür. Hava bronkogramının olmaması ve rezolüsyon farklılığı ile pnömonik konsolidasyondan ayırt edilebilir.

Fleischner işareti; ana pulmoner arter genişlemesinin görünümü olarak bilinir. Bu bulgu daha çok seri filmlerle saptanabilir. Seri grafiplerle etkilenen arterin genişliğinin giderek artması ve buna periferik oligeminin eşlik etmesi masif PTE için anlamlıdır. Genişlemiş bölgenin distalinde damar kollapsına bağlı ani kesilme görülebilir. PTE şüphesi ile pulmoner anjiyografi yapılan 1063 olgulu bir çalışmada santral pulmoner arterdeki genişlemenin PTE tanısındaki özgüllüğü %80, duyarlılığı %20 olarak bulunmuştur (87).

Ön arka akciğer grafiplerinde kalp tarafından gölgelendiğinden, sol interlober arterdeki değişikliklerin görülmesi zordur. Genişlemiş sağ inen pulmoner arter görüntüsünün de pulmoner embolizmde bir radyolojik bulgu (Palla işareti) olabileceği bildirilmiştir.

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.

Santral pulmoner arterlerin masif tıkanmalarında aynı tarafta hiperlansensi 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.

Akciğer grafisi bulguları sıklık sırasına göre (88);

1- Çizgisel atelektazi (subsegmental) veya parankimal anormallikler (%68)

2-Plevral sıvı (%48)

3-Plevral tabanlı yoğunluk artımı (Hampton hump-Hampton hörgücü) (%35)

4-Diyafragma yükselmesi (%24)

5-Azalmış pulmoner damarlanma (%21)

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

7-Kalp boyutlarında büyüme (%12)

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

9-Pulmoner ödem (%4).

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

PTE tanısı alan 2322 hastanın akciğer grafisinin değerlendirildiği çok merkezli ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) çalışmasında en sık saptanan radyolojik bulgular sırasıyla; kardiyomegali (%27), normal grafi (%24) ve plevral efüzyon (%23) olarak bulunmuş. Bu çalışmada yazarlar kardiyomegali oranının fazla çıkmasını, çalışmanın önemli miktarda yaşlı hasta içermesine bağlamışlardır (89). PIOPED çalışmasında ise atelektazi, parankimal infiltrasyon ve plevral efüzyon en sık saptanan radyolojik bulgular olarak saptanmıştır (87).

Elektrokardiyogram (EKG)

Elektrokardiyografi (EKG) kendi başına ne PTE tanısı koydurabilir, ne de bu tanıyı ekarte ettirebilir. Özellikle akut miyokard infarktüsü, perikardit gibi kardiyak patolojilerin PTE'den ayrılmasında yardımcı bir tetkiktir.

Küçük periferik PTE olgularında EKG genellikle normaldir. Daha büyük pulmoner embolilerde 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. D1 veya aVL'de 1.5 mm'den derin S dalgası, ekstremitte derivasyonlarında voltaj düşüklüğü, DIII, aVF ve V1-4'te T dalga negatifliği, sinüs taşikardisi görülebilir Submasif PTE'li hastaların ¼'ünde EKG normaldir. PTE olgularında saptanabilecek EKG bulguları Tablo 13'te yer almaktadır.

Tablo 13. PTE’li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları (42)

Sinüs taşikardisi
Atrial ekstrasistol
Atrial fibrilasyon (yeni gelişen)
Sağ dal bloğu
Akut sağ ventrikül disfonksiyonu örneği (S1Q3T3)
DIII ve aVF’de Q dalgası
V1’de QR
Sağ aks sapması
Sağ ventrikül yüklenme bulguları: • V1’den V3 ya da V4’e kadar T dalgasında negatifleşme, V5’de S dalgası, sağ dal bloğu • V4-6’da ST çökmesi, V1, aVR ve DIII’de ST yükselmesi

Ekokardiyografi (EKO)

Çabuk ve kolay uygulanabilir olması, hemen her merkezde rahat ulaşılabilir bir tetkik olması ve pulmoner tromboemboliye bağlı gelişen hemodinamik değişiklikleri iyi görüntüleyebilmesi nedeniyle ekokardiyografi tanıda önemli bir yere sahiptir. Özellikle noninvaziv ve tekrarlanabilir olması nedeniyle takipte de rahatlıkla kullanılabilir. EKO masif/submasif PTE’de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu/dilatasyonunun tespitinde ve masif PTE ile karışabilen; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, myokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır (42). PE’li hastalarda prognoz belirlemede ve tedavi seçiminde sağ ventrikül disfonksiyonu (RVD) son derece önemli bir göstergedir. RVD bulunan hastalarda hastane mortalitesi %10’dan fazla iken, RVD bulunmayanlarda ise %2’den daha azdır (90,91). Pulmoner tromboembolili olguların yaklaşık %25’inde sağ ventrikül dilatasyonu saptanmaktadır. Özellikle masif emboli tanısında ve ağırlığını belirlemede verdiği önemli ipuçları (RVD ve hipokinezi, pulmoner arter genişlemesi, anormal septal hareket, pulmoner arter ve/veya sağ boşluklarda tromboz saptanması) nedeniyle ekokardiyografi (EKO) önem kazanmıştır (7).

Kardiyopulmoner hastalığı olmayan kişilerde kardiyovasküler yatağın %25-30 oranında tıkanıklığı pulmoner arter basıncında orta derecede bir artma yapar. Vasküler obstruksiyonun artması ile hipoksemi ağırlaşır, vazokonstriksiyon stimüle edilir ve pulmoner

arter basıncı daha da artar. Pulmoner arter yatağında %50'den fazla daralma ortalama pulmoner arter basıncını 30 mmHg'nın üstüne çıkarır. Pulmoner dolaşımdaki obstruksiyon pulmoner vasküler yatağın % 75'ini aşarsa, sağ ventrikül 50 mmHg'dan çok fazla sistolik basıncı oluşturmak zorundadır. Bunun sonucu olarak pulmoner perfüzyonu korumak için ortalama pulmoner arter basıncı 40 mmHg'yi aşar (92). Submasif PTE olgularında sağ ventrikül dilatasyonu varlığı erken mortalite riskini gösterebilen bir durumdur ve bu hastalardan bir kısmına yüksek risk nedeniyle antikoagülan yerine trombolitik tedavi önerilir. Erken mortalite riski yüksek bu alt grubun belirlenmesinde EKO'nun yeri önemlidir. EKO'da RV/LV oranı ≥ 0.9 olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Transözefageal ekokardiyografi sağ kalp ve özellikle sol ana pulmoner arter proksimalindeki büyük trombüsler ve tıkanmaları transtorasik ekokardiyografi'ye göre çok daha iyi gösterir. Şok tablosu ile acil servise gelen ve masif embolizmden kuşkulanılan olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır (42). Tablo 14'te PTE'de görülebilecek EKO bulguları yer almaktadır. Akut pulmoner embolide ekokardiyografi ile değerlendirilen RV işlev bozukluğunun prognostik önemini ve ilgili tanımlamaları bildiren önemli bazı çalışmalar Tablo 15'te yer almaktadır.

Tablo 14. PTE'de EKO bulguları (93)

Pulmoner arteriyel hipertansiyon
Sağ ventrikül dilatasyonu
Patent foramen ovale yolu ile sağdan sola sant
Sağ boşluklarda ve pulmoner arterde trombüs görülmesi (nadir)
Vena kava inferiorda genişleme ve inspiratuar kollaps kaybı
Triküspit yetmezliği akım hızının artması (normal: 2-2.5 m/sn),
Orta veya ciddi derecede triküspit yetmezliği
Pulmoner arterde dilatasyon
İnterventriküler septumda düzleşme ve paradoksal hareket
Sağ ventrikülde segmenter duvar hareket bozukluğu
Sol ventrikül diyastolik doluş azalması

Tablo 15. Akut pulmoner embolide ekokardiyografi ile değerlendirilen RV işlev bozukluğunun prognostik önemini ve ilgili tanımlamaları bildiren önemli çalışmalar (94)

Yazar	n	Hasta özellikleri	Ekokardiyografi ölçütleri	Erken mortalite	
				RVD(+)	RVD (-)
Goldhaber ve ark.	101	Normotansif	RV hipokinezisi ve dilatasyon	%4.3	%0
Ribeiro ve ark.	126	Normotansif ve hipotansif	Sağ ventrikül işlev bozukluğu	%12.8	%0
Kasper ve ark.	317	Normotansif ve hipotansif	RV >30 mm ya da TY >2.8 m/sn	%13	%0.9
Grifoni ve ark.	162	KB $\geq$ 100 mmHg	Aşağıdakilerden en az biri: RV >30 mm ya da RV/LV >1 Paradoks septal sistolik hareket AcT <90 msn ya da TYDG >30 mmHg	%4.6	%0
Kucher ve ark.	1035	KB $\geq$ 90 mmHg	RVD	%16.3	%9.4

Bütün veriler, hastanedeki PTE'ye bağlı mortaliteyi yansıtmaktadır (tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite dışında). RVD (+) = RV işlev bozukluğu olan hastalar; RVD (-) = RV işlevi normal olan hastalar.

RV = sağ ventrikül; KB = kan basıncı; TY = triküspit yetersizliği; LV = sol ventrikül; AcT = sağ ventrikül ejeksiyonu akselerasyon zamanı; TYDG = triküspit yetersizliği doruk gradyanı.

Arteriyel kan gazları (AKG)

Pulmoner embolide rastlanan arteriyel kan gazları (AKG) anormallikleri, respiratuar alkaloz ve hipoksemi ile birlikte alveolo arteriyel oksijen gradyentinin artmasıdır. Arteriyel hipokseminin derecesindeki değişkenliğin iki önemli klinik anlamı vardır;

- 1-) Normal arteriyel PaO₂ veya A-a gradienti pulmoner emboli tanısını ekarte ettirmez,
- 2-) PTE şüphesi olan bir hastada hipokseminin bulunması pulmoner tromboemboli tanısını kuvvetlendirir.

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 (76).

D-dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür. D-dimer testinin duyarlılığının yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür (1,42). Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır infeksiyonlar, Sistemik lupus eritematozus, gebelik vb. durumlarda da test pozitif bulunabilir.

D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin şekilde yüksektir. Kantitatif ölçüm için ELISA ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) yöntemleri, kalitatif ölçümler için Mikrolateks, “ Red cell “ aglütinasyon (SimpliRED) ve klasik Lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır. Bu testler arasında klasik Lateks aglütinasyon testi ve Red cell aglütinasyon testi (SimpliRED) en az duyarlı, ELISA ve Turbidimetrik test ise en duyarlı olanlardır. D-dimer negatifliği özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PTE'nin dışlanması için kullanılır (1,42). Normal serum D-dimer düzeyi, yüksek klinik olasılıklı hastalarda PTE'yi dışlatamaz. Çünkü yüksek klinik olasılığa sahip hastaların %15' inden fazlasında PTE ekarte edilememektedir. D-dimer testi ve klinik olasılığın birlikte değerlendirilmesinin objektif görüntüleme yöntemlerine olan ihtiyacı %15-47 oranında azaltabileceği bildirilmektedir (95). Hastanede yatan, yaşlı ve komorbiditesi bulunan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşük olduğu için bu hastalarda kullanımı önerilmemektedir. PTE yönünden yüksek riskli gruplarda (kanser, yoğun bakım hastası, ileri yaş hastanede yatanlarda) düşük serum D-dimer düzeyi, PTE'yi tek başına dışlayamaz (Negatif prediktif değer <%80) (42). Yanlış negatif sonuçlar subsegmental embolide daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Akciğer sintigrafisi

Ventilasyon / Perfüzyon sintigrafisi; PTE tanısında ve akciğer fonksiyonunu bölgesel olarak etkileyen hastalıklarda kullanılan non-invaziv bir tanı yöntemidir(96). Pulmoner emboli tanısında tutulumun segmenter olup olmamasına, tutulan segment sayısına bağlı olarak

ventilasyon sintigrafisi veya radyografi ile kıyaslayarak tanıya giden pek çok kriter geliştirilmiştir. Segmenti besleyen arter alanının %75'inden fazlasını tutan lezyona “büyük segmenter”; %25-75'ini tutan lezyona “orta derecede segmenter” ve %25'inden azını tutan lezyona “küçük segmenter” tutulum denilmektedir. Akciğer perfüzyon sintigrafisinde segmenter defektin diyafragma elevasyonuna, plevral efüzyona ve akciğerde yer kaplayan lezyona bağlı nonsegmenter izlenebileceği gözönünde bulundurulmalıdır. Akciğer perfüzyon sintigrafisine ek olarak uygulanan ventilasyon sintigrafisinin temel amacı normal ventilasyonun olduğu alanlarda perfüzyon defektlerinin (mismatch defekt) gösterilmesidir. Ventilasyon sintigrafisi perfüzyon sintigrafisine eklendiğinde özgüllük artmaktadır. PTE tanısında sadece perfüzyon sintigrafisinin etkinliği %68 iken, V/Q sintigrafisinin etkinliği %84 olarak saptanmıştır (97).

PIOPED, çok merkezli ve kapsamlı bir çalışma olup, altın standart olarak pulmoner anjiyografinin (PA) kabul edildiği akut PTE için V/Q sintigrafisinin tanısal etkinliğinin araştırıldığı prospektif bir çalışmadır. Tetkikin diagnostik performansının cinsiyet ve yaşlar arasında anlamlı bir değişiklik göstermediği belirlenmiştir. Hastalar normal, yüksek, orta ve düşük olasılıklı PTE ile uyumlu olarak sınıflandırılmıştır. PIOPED kriterlerinin oluşumu sırasında çalışmaya katılan araştırmacılar arası uyum normal olanlar ile yüksek olasılıklı hasta gruplarında %92- 95 iken, orta olasılıklı grupta %70 olarak bulunmuştur. Revize PIOPED'de kriterler gözden geçirilmiş, orta olasılıklı gruptaki hasta sayısını hem azaltmak hem de okuyuculararası uyumu arttırmaya yönelik değişiklikler yapılmıştır (98).

Pulmoner Emboli Tanısında Revize PIOPED kriterleri: (97,98)

A-Yüksek olasılık:

Akciğer grafisi ve ventilasyon sintigrafisi normal iken

- ≥ 2 büyük segmental perfüzyon kaybı
- 1 büyük segmental ve >2 orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı olması
- > 4 orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı olması

B- Orta olasılık:

- Eşlik eden ventilasyon kaybı veya direkt grafi bulgusu olmadan 1 orta ile <2 büyük segmenter perfüzyon kaybı olması

- Alt akciğer zonunda direkt grafide opasite olması ile birlikte V/Q kaybı olması
- Küçük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/Q kaybı olması
- Normal, yüksek veya düşük olasılıklı olarak sınıflandırılmayanlar

C- Düşük olasılık:

- Öncelikle kardiyofrenik açıda efüzyon, kardiyomegali, hilus ve mediasten veya diyafragma elevasyonu düşünülen nonsegmenter perfüzyon defekti mevcudiyeti
- Ventilasyon normal iken tek orta derecede segmenter perfüzyon defekti varlığı
- Daha büyük akciğer grafisi lezyonu ile birlikte perfüzyon defekti varlığı
- Akciğer grafisi gözönüne alınmadan bir akciğerde 4'ten az veya orta derecede segmenter ya da bir akciğerde üçten az segmenter ventilasyon uyumlu perfüzyon defektinin olması

D- Çok düşük olasılık: Normal akciğer grafisi olan hastada üç veya daha az küçük segmenter perfüzyon defektinin izlenmesi

E-Normal: perfüzyon defektinin olmaması

PIOPED çalışmasında sintigrafi bulgusu orta olasılıklı olanların % 30'unda, düşük olasılıklı olanların %14'ünde PTE saptanmıştır. PTE şüphesi olan hastaların yaklaşık % 20-25'inde normal veya normale yakın sintigrafi sonucu saptanmıştır. Normal perfüzyon sintigrafisinin negatif prediktif değeri %99 civarındadır. Yüksek klinik ve yüksek sintigrafik olasılığı bulunan PTE şüpheli hastaların %96'sında angiografi ile pulmoner emboli saptanmıştır (Tablo 16) (99).

Tablo 16. Pulmoner anjiyografi ile PTE tanısı kanıtlanmış hastalarda V/Q sintigrafisi ve klinik olasılıkların birlikte değerlendirildiği PIOPED çalışması

V-P sintigrafi yorumu	Yüksek klinik olasılık	Orta klinik olasılık	Düşük klinik olasılık
Yüksek olasılık	% 96	% 88	% 56
Orta olasılık	% 66	% 28	% 16
Düşük olasılık	% 40	% 16	% 4
Normal	% 0	% 6	% 2
Toplam	% 68	% 30	% 9

PIOPED kriterlerine göre hesaplanan duyarlılık, özgüllük ve pozitif öngörü değerleri (PPV) Tablo 17 de yer almaktadır (83).

Tablo 17: PIOPED Kriterlerine göre hesaplanan duyarlılık, özgüllük ve pozitif öngörü (PPV) değerleri

Sintigrafi	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)
Yüksek	41	97	88
Orta	82	52	33
Düşük	98	10	16

Eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan, normal akciğer grafisine sahip olan PTE kuşkulu hastalarda çekilecek perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması PTE tanısının dışlanması için yeterlidir. Normal perfüzyon sintigrafisi bulguları saptanan PTE kuşkulu hastalarda PTE riski %1'in altındadır. Tek başına orta, düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi (tanı koydurucu olmayan) PTE'yi dışlamaz veya PTE tanısı koyduramaz. V/Q sintigrafisi klinik skora ile birlikte değerlendirilmelidir. Düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PTE'yi büyük ölçüde dışlar (42,98). PTE sonrası endojen trombolitik aktivite nedeniyle tıkalı damarlarda hızlı bir perfüzyon gelişir. Bu nedenle PTE'den

kuşkuhanılan hastalarda sintigrafi mümkün oldukça erken (ideal ilk 24 saat içinde) çekilmelidir (42).

Kompüterize Tomografi Pulmoner Anjiyografi (CTPA)

Spiral BT, tek bir soluk tutulması ile pulmoner arterlerin dinamik kontrastlı incelenmesini sağlar. Bu yöntemle ancak santral pulmoner damarlar (ikinci-dördünü dallanmalar) sağlıklı olarak görüntülenebilir. Segment düzeyinin periferindeki tıkanmalarda yöntem duyarsızdır. Yöntemin lobar ve segmenter emboliler için duyarlılığı çok sayıdaki çalışmalarda %64-100 (ortalama % 95.5), özgüllüğü %89- 100 (ortalama % 97.6) olarak bildirilmiştir. Subsegmenter ve daha periferik embolilerde duyarlılığı % 36'ya kadar düşmektedir. Spiral BT angiografinin normal bulunması izole subsegmental pulmoner emboliyi ekarte edememektedir (100).

PTE tanısı için yapılacak olan spiral BT anjiyografide kontrast madde belli bir protokol ile ve dinamik olarak uygulanmalıdır. BT anjiyografi pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Dedektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BT'nin subsegment ve daha periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar. Çok dedektörlü spiral BT ile yapılan PIOPED II çalışmasında düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda yöntemin negatif prediktif değeri sırasıyla %96 ve %89 bulunmuştur. Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı PTE kuşku hastalarda ise ancak %60 olarak saptanmıştır (101). BT anjiyografi ile akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda BT anjiografinin daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (42). Yine bu tekniğin sintigrafiye göre önemli bir avantajı vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir. Bu da ayırıcı tanıda önemli bir özelliktir (102).

Kontrastlı çekim için kreatinin değerlerine dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezlikli ve kreatinin klirensi 50 ml/dakikadan az olan hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir. Bu değerleri sınırda olan hastalar inceleme öncesi ve sonrasında yeterli düzeyde hidrate edilmelidir (42).

Son yıllarda spiral BT anjiyografisi sırasında aynı protokolün bir parçası olarak yapılan BT venografi çekimleri ile alt ekstremitte proksimal venlerinin incelenmesi sağlanmaktadır. Bu işlem hastaya ek kontrast madde verilmesini ve hastanın daha yüksek radyasyona maruz kalmasını gerektirir. BT venografi ile iliyak ven ve vena kava inferior da görüntülenebilmektedir. PIOPED II çalışmasında çok dedektörlü spiral BT'nin PTE tanısı için duyarlılığı %83 iken, BT venografi ile bu oranın %93'e yükseldiği bulunmuştur (101).

Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

PTE sıklıkla alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanır. Alt ekstremitte venöz ultrasonografinin avantajları noninvaziv, ucuz, tekrarlanabilir, kolay uygulanabilir ve güvenilirliğinin yüksek olmasıdır. Dezavantajı ise operatöre bağımlı olması, teknik sorunlar (ödemli, açık yaralı, alçılı, obez hastalar) ve pelvik ve baldır venlerinde duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olmasıdır.

PTE kuşkulu hastalarda alt ekstremitte ultrasonografisinin pozitif bulunması daha ileri inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını sağlar. DVT araştırmak için en sık kullanılan teknikler arasında alt ekstremitelerin venöz kompresyon ultrasonografisi, iki yönlü dopler ultrasonografisi ve renkli dopler ultrasonografi yer almaktadır (42).

Klasik venografi kullanılarak yapılan çalışmalarda, PTE olduğu kanıtlanmış hastalarda DVT %60 civarında proksimalde, %20 civarında ise distal venlerde olduğu ve bu olguların yaklaşık %50'sinin asemptomatik olduğu saptanmıştır (1). Kompresyon ultrasonografisinin proksimal DVT için duyarlılığı %90'ın üzerinde, özgüllüğü %95 civarındadır. (103,104). Ultrasonografisi tanısal olmayan ancak PTE kuşkusu olan olgularda seri ultrasonografik izlem (5,7,14. günler) önerilir. Tedavi edilmeyen distal trombüs proksimale doğru büyüyeceğinden ultrasonografinin en azından bir hafta sonra tekrarı yöntemin tanı değerini arttırmaktadır (42).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG, dolaşım ve solunuma bağlı hareket artefaktları, kan akımı, akciğerlerin hava içermesi nedeni ile oluşan manyetiğe ait duyarlılıklar PTE'yi değerlendirmede sorunlar oluşturmaktadır. Hareket artefaktlarının yarattığı sorunlar nedeni ile spiral BT'den daha az kullanılır. Santral, lobar ve segmental embolileri büyük bir doğrulukla göstermektedir. Fakat BT'de olduğu gibi subsegment embolileri göstermede yetersiz kalmaktadır. MRG, tekniği, pulmoner arter içinde trombüsün doğrudan görüntülenmesini sağlar. Bu teknik renal bozukluğu olan veya kontrast maddeye karşı yan etki öyküsü olan hastalarda BT anjiyografiye alternatif olarak kullanılabilir. Diğer tekniklerle görüntülemenin güç olacağı pelvis ve vena kava inferiordaki trombüslerin saptanması için yararlı olabilir (105).

Pulmoner Anjiyografi (PA)

PTE'de kesin tanı sağlayan, altın standart test olarak kabul edilir. Sensitivitesi ve spesifitesi %98'leri bulmaktadır (106). Pozitif bulgular, bir damarın görüntüsünün aniden kesilmesi ve intraluminal dolma defekti şeklindedir. 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 (76).

Selektif pulmoner anjiyografi subsegmental arterlerdeki trombüsler için tanısallanamayabilir. Konvansiyonel anjiyografide mortalite oranı %0,5, major morbidite oranı %1 civarındadır. Bu sebeple konvansiyonel anjiyografiden mümkün olduğunca kaçınılmaktadır. Digital subtraction angiography (DSA) sayesinde daha hızlı ve rahat bir çekim olanağı ile birlikte periferik trombüslerin saptanma olasılığı artmıştır. Dijital anjiyografinin komplikasyonları oldukça nadirdir. Ancak bu işlem pahalıdır ve deneyim gerektirir (42).

Pulmoner anjiyografi endikasyonları (107):

1-Klinik şüphe durumu ile sintigrafi bulgularının uyumsuz olduğu durumlar; örneğin PIOPED çalışmasında klinik şüphe yüksek iken, sintigrafi düşük olasılıklı olan olguların %40'ında anjiyografi sırasında emboli tespit edilmiştir.

2-Sintigrafi yüksek olasılıklı olarak değerlendirilmiş ancak klinik olasılık düşük ise; PIOPED çalışmasında sintigrafik olarak yüksek olasılıklı ancak klinik düşük olasılıklı ise anjiyografi %56 oranında pozitif bulunmuş.

3-Vena kava inferior filtresi yerleştirilmeden önce; eğer aşırı DVT veya renal ven trombozu emboli kaynağı olarak tespit edilmemişse,

4-Hemodinamik bozukluk gelişmiş masif PTE şüphesinde hasta acil perkutan veya cerrahi tromboembolektomiden fayda görebilecekse,

5-Konjenital anomalilerin değerlendirilmesinde,

6-Kronik tromboembolik hastalıkta santral pulmoner arterlerin pulmoner hipertansiyona neden olduğu ve tromboembolektomiye aday olan olgularda,

7-Pulmoner sintigrafi tanısall olmadığında, pulmoner anjiyografiye alternatif olarak alt ekstremité incelemesi sıkça kullanılmaktadır. DVT saptanması halinde tedavi yaklaşımı genellikle pozitif anjiyografide olduğu gibidir. Seri olarak yapılan alt ekstremité incelemeleri negatif sonuç verdiği takdirde ciddi PTE veya buna bağlı morbidite olası gözükmemektedir (68). Ancak alt ekstremité seri incelemeleri kolay yapılamamakta ve asemptomatik DVT olan

hastalarda DVT için doppler incelemesi duyarlılığının düşük olması nedeni ile bacak incelemeleri negatif olduğunda anjiyografi sıklıkla en iyi alternatiftir.

Pulmoner anjiyografinin rölatif kontredikasyonları (107):

1. Aşırı pulmoner hipertansiyon varlığı
2. Sol dal bloğu olan olgular. Bu olgularda işleme sekonder komplet kalp bloğu gelişebileceği için geçici pacemaker takıldıktan sonra yapılmalıdır.
3. Ventriküler irritabilite
4. Önceden bilinen aşırı kontrast madde allerjisi
5. Gebelik
6. Renal yetmezlik
7. Renal arter trombüsü

Konvansiyonel Venografi

Kontrast venografi, alt ekstremité ve daha üstündeki DVT tanısı için altın standarttır. Ultrasonografinin kullanıma girmesinden sonra kullanımı çok azalmıştır. PTE' den kuşkulandığında, görüntüleme tekniklerinin kullanımıyla kesin tanıya ulaşamadığı durumlarda DVT araştırması için venografi son çare olarak uygulananabilir. Klasik venografi ile ciddi komplikasyonlar gelişebileceğinden günümüzde yerini giderek noninvaziv bir teknik olan BT venografiye bırakmaktadır (42).

Kardiyak troponin T (cTnT)

Kardiyak kaslara spesifik bir enzimdir. Masif pulmoner emboliye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün (RV) oksijen ihtiyacını artırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta sağ ventrikül kaslarında mikroinfarktüsler oluşabilir. Bu alanlardan troponin salınımı artar. Artmış serum troponin düzeyi RV disfonksiyonunu gösterir. Bazı hastalarda kardiyak troponin salınımı 6-12 saat kadar gecikebilir. PTE'ye bağlı troponin artışı 40 saat içinde normale döner. cTnT'nin artmış olması erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur (108).

Natriüretik Peptidler

Brain natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal probrain natriüretik peptid (NT-proBNP), ventriküllerdeki yüksek dolma basıncı sonucu ventrikül kası hücrelerinden salınırlar. RV kas liflerinde gerilme ve miyokardial hipoksemi olduğunda seruma salgılanan BNP miktarı artabilir. BNP yüksekliğinin erken mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (109).

Prognostik değerlendirme amacıyla masif ve submasif PTE olgularında Kruger ve ark. tarafından yapılan bir çalışma da RVD bulunan hastaların %64'ünde BNP yüksek tespit edilirken, RVD bulunmayan hastaların %94'ünde BNP normal referans aralığında bulunmuştur (110). Troponin, BNP ve NT-proBNP ölçümleri, prognostik değerlendirme amacıyla masif ve submasif PTE olguların nonmasif olgulardan ayırt edilmesinde yararlı olabilir.

B.8. TANI VE TEDAVİ ALGORİTMALARI

PTE şüphesi ile verilen antikoagulan tedaviye bağlı yüksek kanama riski ve tanıda gecikme mortalitede artışa neden olabileceğinden, tanının en kısa sürede kesinleştirilmesini ya da dışlanması gerektirmektedir. PTE kuşkulu hastaların ancak %25'ine objektif testlerle (spiral BT, Doppler USG) doğrudan tanı konulabilmektedir. Noninvaziv tanı stratejilerinin hedefi, PTE kuşkulu hastalarda invaziv ve pahalı bir yöntem olan pulmoner anjiyografiye gereksinimi mümkün olduğunca azaltmaktır. Ampirik klinik değerlendirme, d-dimer, alt ekstremité kompresyon ultrasonografisi, seri venöz ultrasonografi, ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ve spiral BT anjiyografi gibi değişik tanı yöntemlerini içeren farklı tanı algoritmaları üretilmiştir. Tanısal algoritmalar genellikle hemodinamik olarak stabil olan ayaktan hastalara yöneliktir. Algoritma seçiminde, hekimin sahip olduğu yerel olanaklar, incelemeyi yapan kişilerin tecrübesi, maliyet ve kullanılan testlerin kanıta dayalı güvenilirlik oranları göz önüne alınmalıdır. Tanı stratejileri; klinik tabloya (submasif-masif-nonmasif), yaşa, akciğer rezervine, ek hastalıklarının varlığına ve şiddetine göre farklılıklar gösterebilir. Örneğin; nefes darlığı ve çarpıntı yakınmaları ile polikliniğe başvuran PTE kuşkulu hastada klinik olasılık skorlaması ile birlikte D-dimer ve/veya perfüzyon sintigrafisini içeren bir yaklaşım uygulanırken; KOAH ve solunum yetmezliği nedeniyle acil servise yatan bir hastada ilk inceleme olarak doğrudan spiral BT anjiyografi istenebilir. Hipotansiyon ve şok tablosu ile acil servise başvuran bir hastada öncelikle EKO ile doğrudan masif embolizm tanısı konulabileceği gibi, kardiyojenik şok veya kalp tamponadı gibi ayırıcı tanıya giren

hastalıklarda bu sayede dışlanabilir. Yaş ve ek hastalıklar arttıkça PTE prevalansının artmasına karşın, noninvaziv algoritmalarla PT'nin dışlanması daha da güçleşmektedir (42).

I.ACİL POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN STABİL HASTALARDA TANI ALGORİTMASI

PTE düşündürülen semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalardaki PTE prevalansı yaklaşık %30 civarındadır (111). Acil polikliniğe başvuran stabil hastalarda tanı algoritmasında;

Birinci aşama:

1- Klinik olasılığın değerlendirilmesi (Wells veya modifiye Geneva) ve D-dimer kombinasyonu yapılmalıdır.

2- Düşük ve orta klinik olasılıklı olgularda yüksek duyarlılıklı klasik ELISA, hızlı ELISA ve turbidimetrik testlerin negatif saptanması halinde VTE prevalansı oldukça düşüktür ve hastalığın dışlanması için spesifik görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur.

3- Yüksek klinik olasılıklı olgularda D-dimer testinin düşük negatif prediktif değeri nedeni ile spiral BT anjio, V/Q sintigrafisi gibi ileri görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir.

İkinci aşama: PTE tanısı ilk aşamada dışlanamadığında ikinci aşamaya geçilir. Bu aşamada spiral BT anjiyografi, V/Q sintigrafisi ve alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi ile tanı doğrulanması veya uygun stratejiler ile PTE'nin dışlanmasına çalışılır.

1- Klinik olarak düşük/orta olasılıklı hastalarda tek detektörlü spiral BT'nin normal bulunması tek başına PTE'yi dışlamaya yetmez, beraberinde alt ekstremitte USG ile proksimal trombüsün negatif bulunması gereklidir.

2- Çok detektörlü spiral BT aynı durumda tek başına dışlama için yeterli olabilmektedir.

3- Çok detektörlü spiral BT'si normal bulunan yüksek klinik olasılıklı hastalarda incelemeye alt ekstremitte USG veya V/Q sintigrafisi ile devam edilmesi gerekir. Perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması durumunda PTE dışlanmaktadır.

4- Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi sonucu, eğer hastada önceden geçirilmiş PTE öyküsü yoksa ya da klinik olasılık düşük değilse tanı koydurucudur.

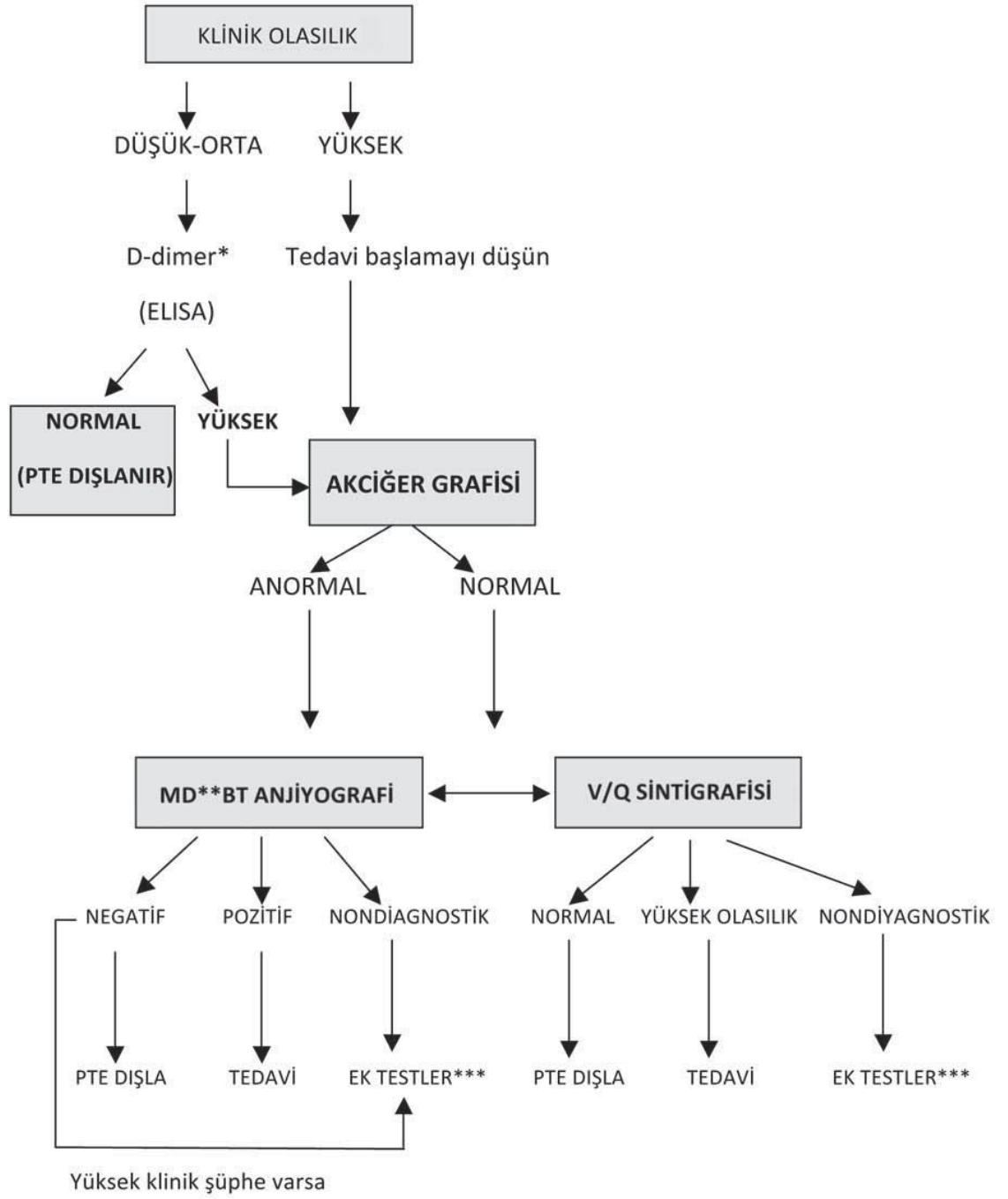
5- Düşük/orta olasılıklı sintigrafide ek testlere gereksinim vardır. Pulmoner

tromboembolizme tanısal yaklaşımda, sintigrafi ve alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi birlikte kullanılabilir. Sintigrafi ve alt ekstremitte USG incelemesi normal bulunarak PTE'nin dışlandığı çalışmalarda üç aylık VTE riski ortalama % 0,6 civarında bildirilmiştir.

Üçüncü aşama: İlk iki aşamada PTE tanısı hala doğrulanmamış veya dışlanamamış ise üçüncü aşama için pulmoner anjiyografi ve venografi gibi altın standart testlere başvurulur. Klinik olarak stabil PTE olgusunda pulmoner anjiyografinin başlıca endikasyonu, PTE kuşkulu bir hastada yüksek klinik olasılık saptanmasına rağmen diğer noninvaziv tüm testler ile PTE tanısının doğrulanamaması veya dışlanamamasıdır (42). Acil polikliniğe başvuran PTE kuşkulu hastalarda uygulanabilecek algoritmik tanı yaklaşımı şekil 2'de yer almaktadır.

II. Hastanede Yatan Hastalarda Tanı Algoritması

Yaşlı ve altta yatan ağır ek hastalığı bulunan PTE kuşkulu hastalarda klinik skorlamanın prediktif değeri ve D-dimer testinin güvenilirliği azalmaktadır (özgüllüğü azalır ve yanlış negatiflik oranı artar (9,42). D-dimer ile birlikte klinik olasılık değerlendirmesi kombinasyonu içeren PTE dışlama stratejilerinin hastanede yatan yaşlı ve özellikle kronik kardiyopulmoner ek hastalığı bulunan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Yaşlı ve kardiyopulmoner hastalığı (özellikle KOAH) bulunan PTE kuşkulu hastalarda sintigrafi kullanılacak ise V/Q sintigrafisi birlikte yapılmalıdır. Artık günümüzde ilk inceleme olarak aynı seansta alt ekstremitte BT venografi imkanı olan kontrastlı multidetektör spiral BT anjiyografi (CTPA) önerilir (81). Başlagıçta hipotansiyon, şok gibi hayatı tehdit eden masif PTE bulguları saptanmayan fakat ciddi hipoksemi, EKG'de anterior prekordiyal derivasyonlarda T negatifliği, S1Q3T3 veya psödoinfarktüs paterni (QR) saptanan, sintigrafide bilateral yaygın segmenter tutulum veya spiral BT anjiyografide bilateral santral damarlarda yaygın trombüs gözlenen veya Pro-BNP ve kardiyak troponin T değerleri yüksek saptanan hastalar yüksek mortalite riskli submasif PTE grubuna girebileceklerinden dolayı, bu hastalara ekokardiyografik inceleme önerilir (42).



Şekil 2. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporuna göre pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanısal yaklaşım (42,47)

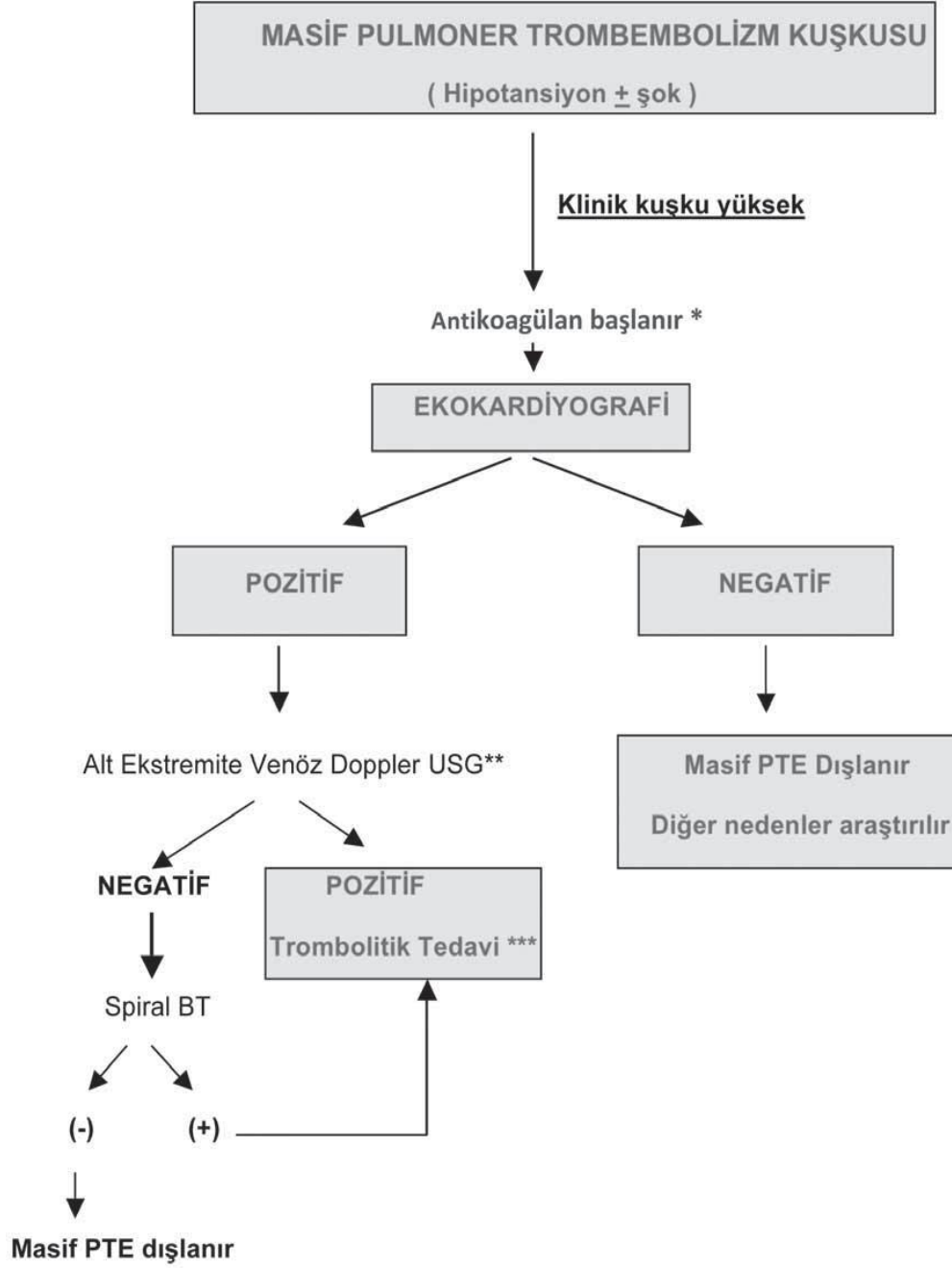
* Klinik olasılık düşük ise orta duyarlılıklı testler (Latex, simpli-RED) kullanılabilir.

** Multidetektörlü

*** Alt ekstremité kompresyon ultrasonografisi, seri ultrasonografi, pulmoner Anjiyografi

III. Masif PTE Düşünülen Hastalarda Tanı Algoritmaları

Masif PTE olgularında ölüm genellikle ilk 1-2 saat içinde gelişir. Ani nefes darlığı, siyanoz, akut sağ kalp yetersizliği bulguları ve hipotansiyon gibi masif pulmoner embolizm bulgularının varlığında antikoagulan tedavi başlanmalıdır. Hem masif PTE tanısı hem de bu kliniğe neden olabilecek diğer durumların (aort diseksiyonu, miyokard infarktüsü ve perikard tamponadı gibi) ayırıcı tanısı için ilk olarak acil ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır. Sağ ventriküler disfonksiyon ve/veya dilatasyon bulguları saptanan hastalarda mümkünse hasta başında alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi ile DVT varlığı araştırılmalıdır. Ultrasonografide pozitif sonuç alınması trombolitik tedaviye başlanması için yeterlidir. Eğer ultrasonografik inceleme yapılamazsa veya negatif bulunmuş ise hemen spiral BT anjiyografi veya pulmoner anjiyografi yapılması gerekmektedir. Pulmoner anjiyografi tanı ile birlikte tedavinin de yönlendirilmesine (lokalize fibrinolizis, mekanik fragmentasyon ve perkütan tromboembolektomi gibi) olanak sağlamaktadır (42). Şekil 3’de masif pulmoner emboli kuşkulu hastada tanı ve tedavi algoritması yer almaktadır.



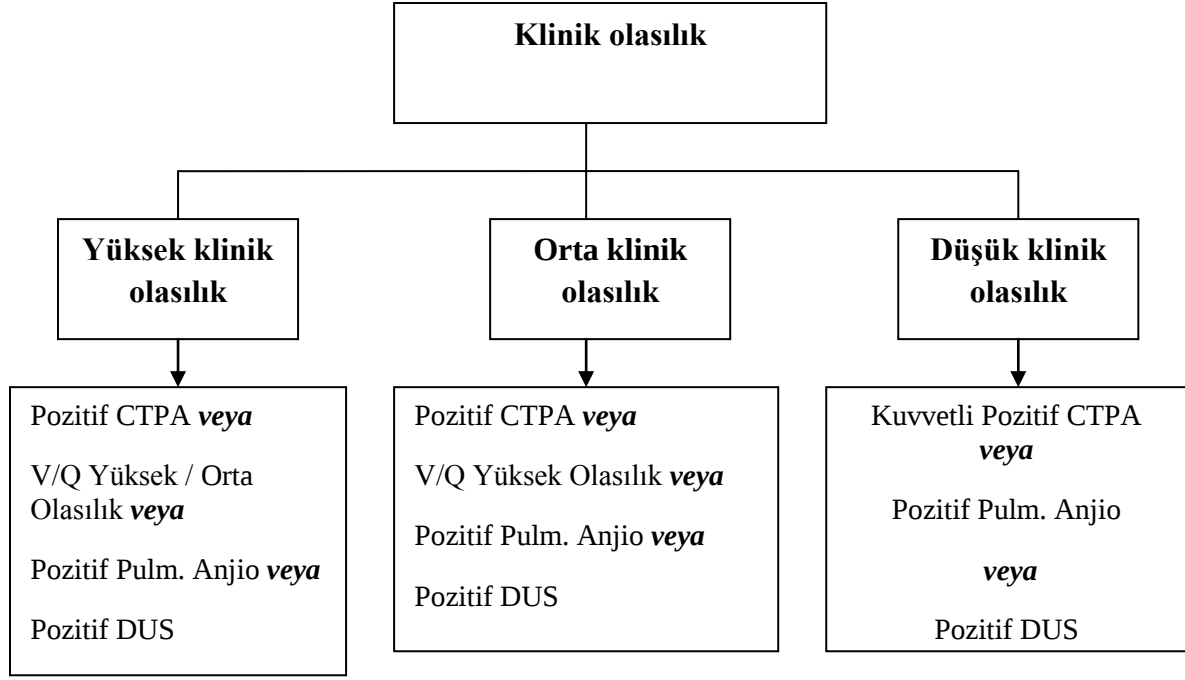
Şekil 3. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporuna göre masif pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması (42)

* Hemodinamik instabilite mevcut ise: sıvı ve vazopressör tedavisi yapılır

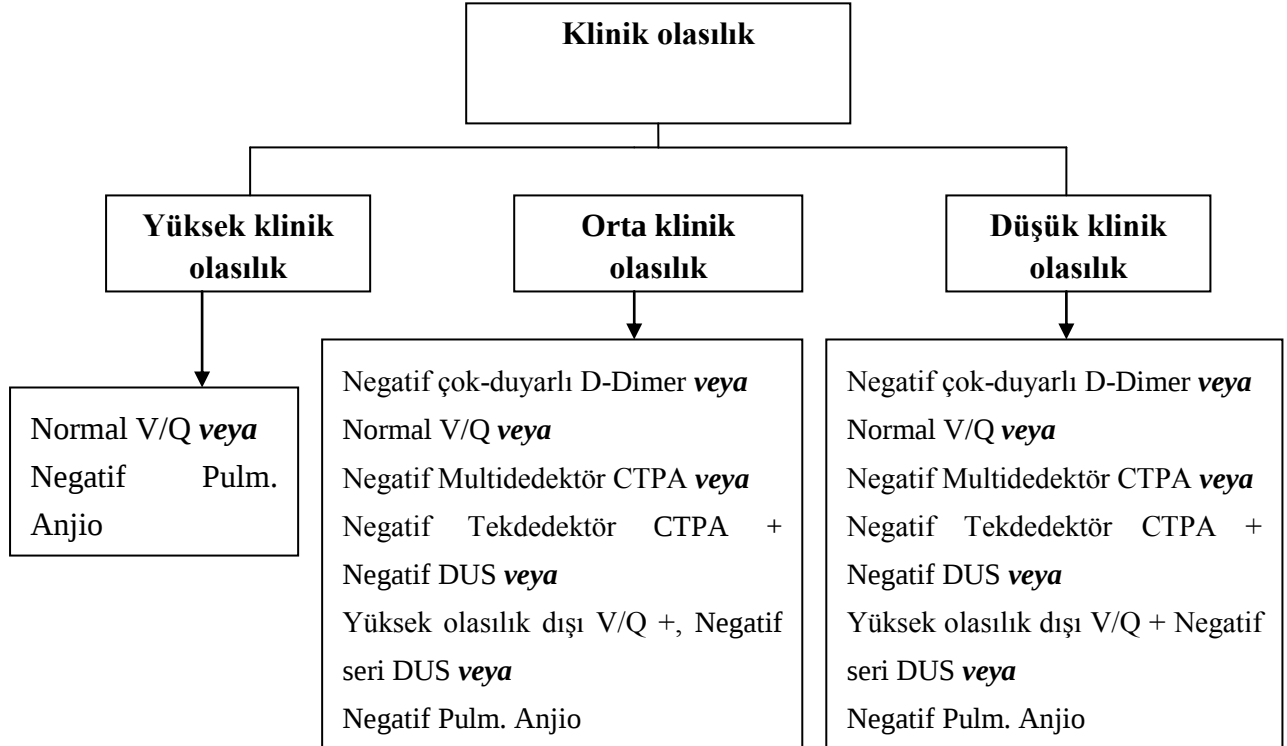
** Doppler USG olanağı bulunmayan merkezlerde algoritmik yaklaşım Spiral BT ile devam eder

*** Trombolitik tedavi kontrendike ise pulmoner embolektomi düşünülmelidir

Şekil 4’te farklı bir tanı strateji algoritması Şekil 5’te farklı bir PTE dışlama algoritması yer almaktadır.



Şekil 4. PTE tanı koyma stratejiler (2)



Şekil 5. PTE tanısını dışlama kriterleri (2)

B.9. PULMONER TROMBOEMBOLİZM TEDAVİSİ

DVT ve akut pulmoner tromboembolizm, aynı hastalığın yani VTE' in klinik tabloları olduğundan tedavi ilkeleri aynıdır. Üç temel tedavi yaklaşımı söz konusudur;

- a) Antikoagülan tedavi: Fraksiyone olmamış heparin (unfractionated heparin “UFH”), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), direkt trombin inhibitörleri, fondaparinuxs, danaparoid ve K vitamini antagonistleri. Antikoagülasyon tedavisi kontrendikasyonları tablo 21’de sıralanmıştır.
- b) Reperfüzyon tedavisi: Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve kateter trombektomiden oluşur.
- c) Vena kava inferior filtreleri: Trombüsün akciğere ulaşmasını mekanik olarak engeller.

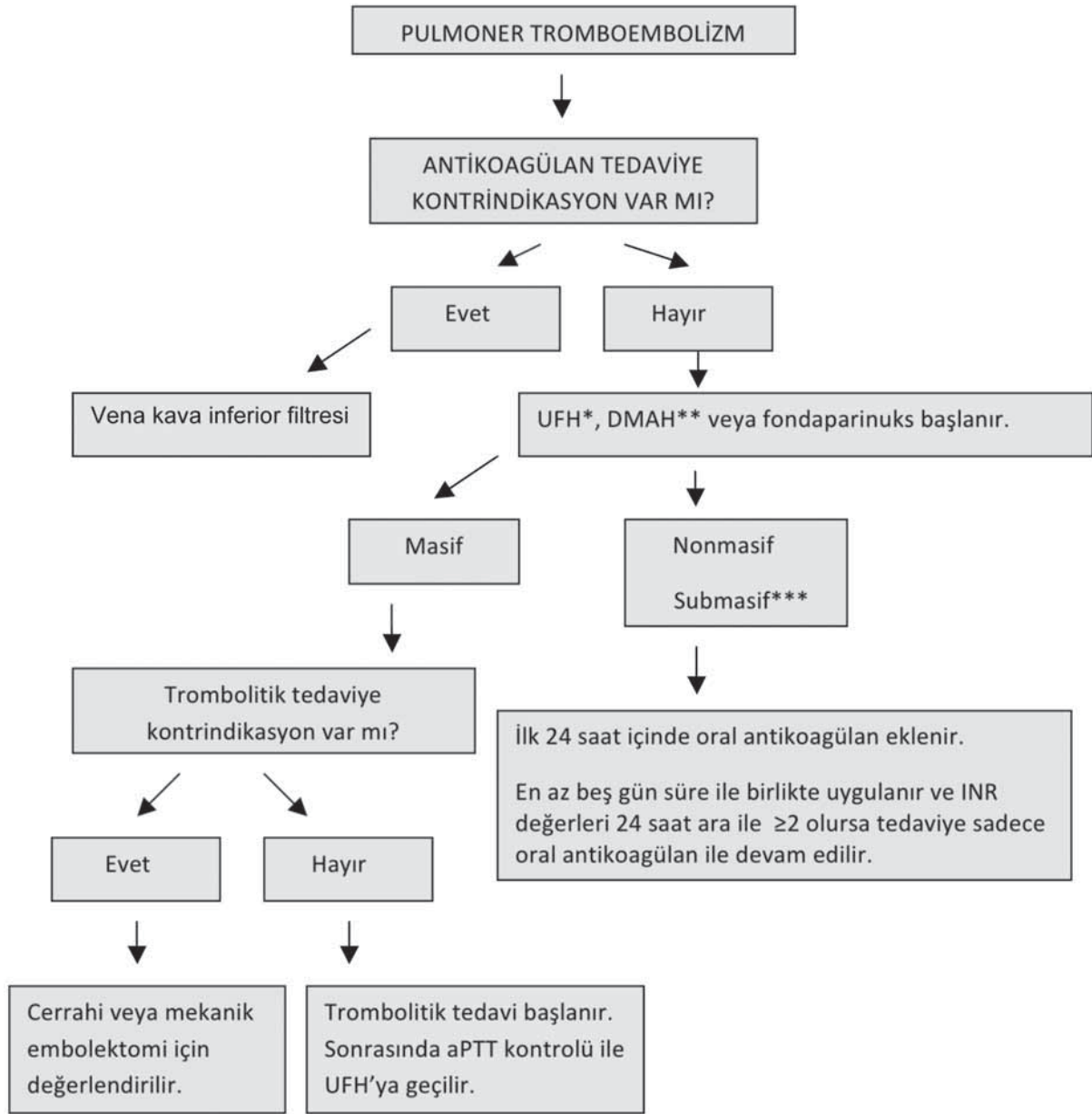
B.9.1. Tedavi öncesi hastalık riskinin belirlenmesi

PTE tanısı konulan hastanın erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak ayırt edilmesi tedavi seçeneklerini antikoagülan/trombolitik) ve prognozu belirler. Hastalık şiddetinin belirlenmeinde; hemodinamik durum klinik olarak değerlendirilir. Masif pulmoner embolinin yol açtığı kardiyovasküler kollapsın en önemli klinik bulgusu hipotansiyondur. EKO ile sağ ventrikül disfonksiyonu bulgularının ya da intrakardiyak trombüsün gösterilmesi, hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve tedavi seçiminde önem taşır. Hipotansiyon gelişmemesine karşılık EKO ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan hastalarda, saptanmayanlara göre erken mortalite belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Submasif PTE olgularında yapılan bir çalışmada ilk 24 saatte ölçülen cTnT düzeyi >0,5 ng/ml olan hastalarda üç ay içindeki mortalitenin 3,5 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (108).

B.9.2. TEDAVİ YAKLAŞIMI

PTE kuşkusu orta ve yüksek olan hastalarda yüksek kanama riski yoksa tanı dışlanana kadar hemen düşük molekül ağırlıklı heparin (DMA), unfraksiyone heparin (UFH) veya fondaparinuxs ile antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Tanı kesinleştğinde heparin veya fondaparinuxs tedavisi en az 5 gün sürdürülmelidir. Antikoagülan tedaviye kontrendikasyon varsa vena kava inferiora filtre takılması düşünülmelidir. Hipotansiyon ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği masif PTE kanıtlandığında kontrendikasyon yok ise trombolitik tedavi uygulanır. Submasif PTE olgularında trombolitik tedavi tedavi uygulaması tartışmalıdır. Son

yıllarda mortalite riski yüksek olan seçilmiş submasif olgularda (ciddi hipoksemi, spiral BT veya sintigrafide yaygın tutulum, EKG’de S1Q3T3 paterni, troponin yüksekliği $\pm$ BNP yüksekliği) eğer kanama riski düşükse trombolitik tedavi başlanması önerilir (94). Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda daha sonra sırasıyla UFH ve oral antikoagölan tedaviye geçilir. Kanıtlanmış nonmasif ve submasif olgularda, tedaviye ilk 24 saat içinde oral antikoagölan eklenmesi önerilir. Ardışık iki gün INR değeri 2.0-3.0 arasında bulunduğunda heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagölan ile en az 3 ay devam edilir. Trombolitik tedaviye kontrendikasyon bulunan masif PTE’li olgularda hasta cerrahi veya mekanik yöntemlerle embolektomi açısından değerlendirilir (42). Türk Toraks Derneği Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu’nun önermiş olduğu tedavi şeması Şekil 6’yer almaktadır.



Şekil 6. PTE’de tedavi yaklaşımı (42)

* Fraksiyone olmamış heparin (unfractionated heparin “UFH”),

** DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

*** Submasif pulmoner embolizmde (ekokardiyografi ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan PE) kanama riski düşük, seçilmiş olgularda (Ciddi hipoksemi, spiral BT veya sintigrafide yaygın tutulum, EKG’de S1Q3T3 paterni, troponin yüksek ± BNP yüksek) trombolitik tedavi verilebilir.

B.11.3.ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

Fraksiyone olmamış heparin

Antikoagülan etkisinin antitrombin III üzerinden gösterir. Yarılanma ömrü 30 dakika ile 3 saat arasındadır. İntravenöz (İV) infüzyon veya subkutan (sc) enjeksiyon yoluyla uygulanır. Heparin, yarı ömrünün kısa olması, aPTT ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda DMAH'lere göre daha avantajlıdır. Heparinin terapötik indeksi çok dar olduğundan antikoagülan etkisi ve kanama riski, aPTT ile yakından izlenmelidir. aPTT'nin normal değeri 25-35 saniyedir. Önerilen hedef aPTT değeri hastanın bazal değerinin 1.5-2.5 katı olmalıdır. aPTT istenen düzeye çıkana kadar ilk 24 saat boyunca her altı saate bir aPTT değeri ölçülür. aPTT istenen düzeye ulaştıktan sonra günlük ölçümlere geçilir. Aksi taktirde aPTT istenen düzeye gelinceye kadar altı saatte bir bakılmaya devam edilir. Vücut ağırlığına göre UFH uygulaması Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Vücut ağırlığına göre UFH uygulaması

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

*aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (Kaynak 42'den alınmıştır)

Heparinin en sık görülen yan etkisi kanamadır. Major kanama komplikasyonu % 0-2 arasındadır. aPTT'nin aşırı uzaması, son bir ay içinde ameliyat öyküsü, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, ciddi trombositopeni ve antiplatelet tedavisi (aspirin, clopidogrel vb) gibi durumlarda kanama riski yüksektir. Heparin hamilelik ve laktasyon döneminde güvenle kullanılır.

Heparinin mutlak kontrendikasyonları: Sodyuma aşırı duyarlılığı olan hastalar, ağır trombositopeni varlığında, disemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalarda, intrakraniyal kanama kuşkusunda

UFH yan etkileri: Heparin direnci, heparine bağlı trombositopeni, deri döküntüleri, osteoporoz (osteoklastları aktifler, osteoblastları baskılar), hiperkalemi (aldosteron salınımını azaltır), kanamalar (en sık), hipersensitivite reaksiyonları (ürtiker, rinit, astım, anjionörotik ödem, ateş, titreme, fenalık hissi, taşikardi, takipne, siyanoz ve şok).

Tablo 19. Fraksiyone olmamış heparin (UFH) ile antikoagülan tedavi yaklaşımı

İndikasyon	Yapılması Gerekenler
VTE kuşkusu	Bazal aPTT, INR (veya PT)hemogram alınır
	Heparin için kontrindikasyon varlığı araştırılır
	Tanıyı doğrulayıcı testler istenir
VTE tanısı	Yükleme dozunda (80 IU/kg) heparin verilir
	Heparin infüzyonuna (18 IU/kg/saat) başlanır. Altı saat sonra aPTT değerine bakılır ve hedef aPTT değerine ulaşmak için uygun heparin dozu verilir
	Üç-beşinci günler arasında trombosit sayımı yapılır (3. günden sonra heparin infüzyonu kesilene kadar 2-3 günde bir bakılır. Son üç ay içinde heparin almış olanlarda 24. saatten itibaren trombosit sayımı istenir)
	Hedef aPTT değerine ulaşıldığında oral antikoagülan başlanır (genellikle ilk 24 saat içinde*)
	En az beş gün heparin ve oral antikoagülan birlikte verilir
	INR değeri ardışık iki gün 2-3 bulunduğunda UFH kesilir.
	INR değeri 2-3 arasında tutulacak şekilde oral antikoagülan tedaviye devam edilir.

*heparin tedavisinin uzatılması önerilen trombüs yükü fazla olgularda ve/veya kanama riski yüksek olgularda 24 saatten daha geç başlanabilir(Kaynak 42'den alınmıştır).

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

Fraksiyone olmamış heparinden kimyasal veya enzimatik yolla elde edilir. FXa ve az miktarda da FII üzerinden etki gösterir. Mevcut bulgular DMAH'ın en az UFH kadar PTE tedavisinde etkili olduğunu desteklemektedir. UFH ile karşılaştırıldığında DMAH'ın avantajları: 1) uzun yarılanma ömrü ve kolay kullanım; 2) erken terapötik antikoagülasyon imkanı; 3) monitörizasyon ihtiyacının olmaması; 4) major kanama komplikasyonu insidansının az olmasıdır (1). Ancak American Collage of Chest Physicians (ACCP)'nin 2008 uzlaşısı raporunda majör kanama açısından da fark olmadığı görüşü benimsenmiştir (42). DMAH hamilelik dönemi ve emziren annelerde güvenle kullanılabilir. Tablo 20'de ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları verilmiştir.

Tablo 20. Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları

Enoksoparin	1 mg/kg/12 saat veya 1,5 mg/kg/24 saat (180 mg'ı geçmeyecek)
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 IU'yi geçmeyecek)
Nadroparin	85.5 IU/kg/12saat veya 171 IU/kg/24 saat (17100 IU'yi geçmeyecek)
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat
Parnaparin*	6400 IU/24 saat

*DVT tedavisinde (Kaynak 42'den alınmıştır).

Yeni Ajanlar

Fondaparinuks: Aktif faktör X'nun sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Antitrombin III'e selektif olarak bağlanarak faktör Xa'yı inhibe eder. Yarılanma ömrü yaklaşık 15-20 saattir ve tamamen böbrekten atılırlar. Kalça, diz ve abdominal cerrahiye giden hastaların profilaksisi ve PTE'de varfarine geçiş tedavisi için kullanılabilir (2). Fondaparinuksa bağlı trombositopeni hiç bildirilmemiştir. Günde tek doz S.C. uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez. Ancak bir takım dezavantajları bulunmaktadır:

- Aktif kanama ve akut bakteriyel endokarditte kesin kontrindikedir

- Onyediyi yaşın altındaki hastalarda etkinliği bilinmemektedir
- Ağır böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi <30 mL/dk) kullanılmamalıdır
- Vücut ağırlığı 50 kg'ın altında olanlar ile yaşlı hastalarda (>75 yaş) kanama riski artmış olduğundan dikkatli olunmalıdır
- Yararları risklerinden fazla olmadığı sürece hamile kadınlarda kullanılmamalıdır
- Emzirme döneminde önerilmez.

Oral Antikoagülanlar

Kanıtlanmış nonmasif ve submasif olgularda, tedaviye ilk 24 saat içinde oral antikoagülan eklenmesi önerilir. Ardışık iki gün INR değeri 2,0-3,0 arasında bulunduğunda, heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagülan ile en az üç ay devam edilir. K vitamini antagonistleri arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç “sodyum warfarin” dir. K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin [protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X] sentezlerini inhibe ederek etki gösterirler. Başlangıç dozu 5 mg/gün'dür. Etkileri geç başlar (yaklaşık 48-72 saat). İlk günden itibaren günlük INR ölçümü ile antikoagülan etkisi izlenir. INR değeri istenen aralığa ulaştığında; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır. Oral antikoagülanlar plasentadan kolayca geçtiği için teratojenik etkiye sahip olduğundan gebelikte, özellikle ilk trimesterde kullanımı mutlak kontraindikedir (42).

Trombolitik Tedavi

Endikasyonlar:

1- Kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun (sistolik TA <90 mmHg veya 15 dakika içinde arteriyel tansiyonun bazal değere göre ≥ 40 mmHg düşmesi) geliştiği masif pulmoner embolizmde uygulanır.

2- Submasif PTE olgularında trombolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır. Son yıllarda mortalite riski yüksek olan seçilmiş submasif olgularda (ciddi hipoksemi, spiral BT veya sintigrafide yaygın tutulum, EKG'de S1Q3T3 paterni, troponin yüksekliği $\pm$ BNP yüksekliği) eğer kanama riski düşük ise trombolitik tedavi başlanması önerilir.

Kontrendikasyonlar : Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları (42)

Mutlak	Göreceli
•Aktif kanama varlığı •Hemorajik veya orijini bilinmeyen inme •Son altı ay içindeki iskemik inme •Santral sinir sistemi tümörleri •Son üç hafta içindeki majör travma •Cerrahi girişim veya kafa travması	•Son altı ay içindeki geçici iskemik atak •Gebelik veya postpartum ilk hafta •Kompres edilemeyen girişim yerleri •Travmatik resüsitasyon •Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç >180 mmHg) •İlerlemiş karaciğer hastalığı •İnfektif endokardit •Aktif peptik ülser

C. MATERYAL VE METOD

Hastalar:

Kliniğimizde PTE şüphesi olan hastaların bilgilerinin kaydedildiği standardize PTE kayıt formları bulunmaktadır. Hastaların ilk değerlendirilmelerinde yaşı, cinsiyeti, semptomları, fizik muayene ve radyolojik bulguları, risk faktörleri, vital değerleri, laboratuvar tetkikleri, EKO değerlendirme bulguları ve görüntüleme sonuçları bu formlara kaydedilmektedir. Bu çalışmada Şubat 2007- Ocak 2010 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil servisine veya Göğüs Hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran ve çeşitli kliniklerde yatan pulmoner tromboemboli şüphesi olan 207 hastanın PTE kayıt formları retrospektif olarak incelendi. Tanıda ilk basamak olarak Wells klinik olasılık skorumu sistemi kullanıldı. Düşük klinik olasılık saptanıp D-dimeri negatif olan hastalar, PTE ekarte edilip görüntüleme metodları uygulanmadığından çalışma dışı bırakıldılar. Düşük klinik olasılık olarak değerlendirilip, D-dimeri yüksek saptananlar ile orta ve yüksek klinik olasılığa sahip hastalara, tanı algoritmasında yer alan görüntüleme yöntemleri uygulandı. Hastalarda tanı yöntemi olarak CTPA, V/Q sintigrafisi, EKO, alt ekstremité doppler USG kullanıldı.

Tanı algoritması:

Kliniğimizde PTE şüpheli hastada tanı algoritmasında Wells klinik skorumu sistemi kullanılmaktadır (Şekil 7).

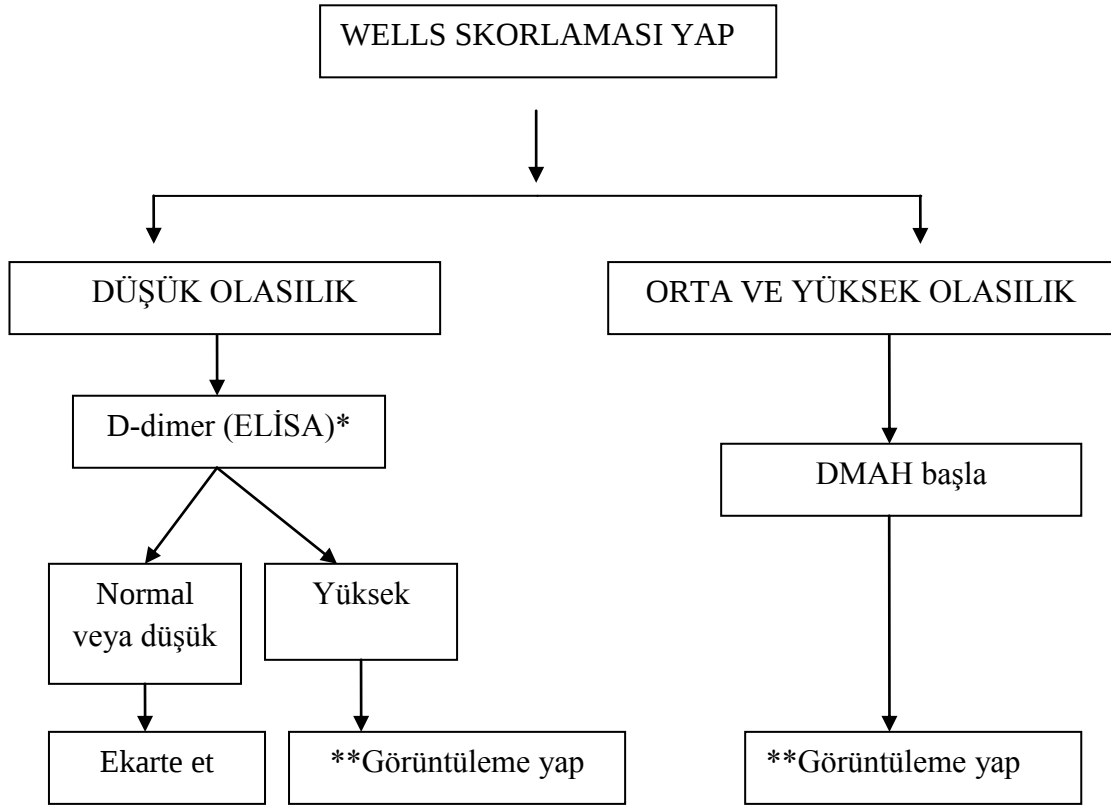
Düşük klinik olasılık ve D-dimer negatifliğinde PTE ekarte edilirken D-dimer yüksek olanlarda görüntüleme yapıldı. Orta klinik olasılık ve yüksek klinik olasılık saptanan olguların tümünde görüntüleme yapıldı.

Hastanemizde ulaşılabildiği dönemlerde görüntüleme yöntemi olarak öncelikle CTPA kullanıldı.

Eğer aşağıdaki durumlar söz konusu ise hastalara V/Q sintigrafisi ile görüntüleme yapıldı:

- CTPA'ya ilişkin teknik problemler veya çekim elemanları ile ilgili sorun varsa,
- Gebelerde,
- Böbrek yetmezliği olanlarda,
- Kontrast madde allerjisi bulunanlarda

Hastanemizde alt ekstremite dopler ultrasonografiye ulaşımın kolay olmaması, hasta yoğunluğundan ötürü ileri tarihlere randevu verilmesi ve bu nedenle teşhiste gecikmelere yol açması nedeni ile alt ekstremite dopler ultrasonografi tanı algoritmamızda ilk sıralarda yer almamaktadır. Alt ekstermite venöz dopler USG incelemesi; görüntüleme yöntemi olarak V/Q sintigrafisi uygulananlarda DVT varlığını araştırmak için ve hastada DVT semptom ve bulguları olmasına rağmen CTPA’da indirekt venografi ile DVT saptanmayan hastalara yapıldı.



Şekil 7. Dicle Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde kullanılan PTE tanı algoritması

* Klinik olasılık düşük ise orta duyarlılık testler (Latex, simple-RED) kullanılabilir

** CTPA, V/Q sintigrafisi, Pulmoner anjiyografi, alt ekstremite dopler USG

Görüntüleme yöntemleri sonucunda PTE saptanan hastalar PTE POZİTİF HASTA GRUBU ((PTE (+)), PTE saptanmayan hastalar PTE NEGATİF KONTROL ((PTE (-)) olarak isimlendirildi.

PTE POZİTİF HASTA GRUBU:

Aşağıdaki kriterleri karşılayan hastalar PTE pozitif olarak değerlendirildi:

1) CTPA ile ana pulmoner arter, segment ve/veya subsegment dallarında pulmoner tromboemboli ile uyumlu dolum defekti saptanlar

2) V/Q sintigrafisi ile PIOPED kriterlerine göre yüksek olasılık pulmoner emboli olarak değerlendirilenler

PTE NEGATİF KONTROL GRUBU:

Hastanın klinik olasılığı ne olursa olsun, kompresyon USG, EKO, V/Q sintigrafisi ve CTPA da pulmoner emboli lehine bulgu saptanmayan olgular bu gruba dahil edildi.

Bu çalışmada PTE (+) hasta grubunda ve PTE (-) kontrol grubunda;

1- Hastalar Wells, Geneva ve Modifiye Geneva skorlama yöntemlerine göre düşük, orta ve yüksek klinik olasılıklı gruplara ayrıldı. PTE (+) ve PTE (-) hasta gruplarında bu skorlamaların pozitif ve negatif prediktif değerleri karşılaştırıldı. Wells dikotomize, trikotomize skorlama yöntemleri kıyaslandı.

2-Yatan hastalar ve ayaktan başvuran hastalar ayrılarak, skorlamalar uygulandı

3-Bu gruplarda klinik skorlamaların ve D-dimer kombinasyonunun değeri araştırıldı.

Kompüterize tomografik pulmoner anjiyografi (CTPA):

CTPA incelemeleri 64 dedektörlü BT (Brilliance BT cihazı, Philips Medical Systems, Cleveland, Ohio) cihazı ile gerçekleştirildi. Çekim başlamadan önce tüm hastalara ön kol veninden 18-20 G bir kateter aracılığı ile damar yolu açıldı. CTPA incelemesi için 100 mL noniyonik kontrast madde otomatik enjektör yardımı ile 4 mL/sn hızda antekubital venden verildi. Enjeksiyon sonrası pulmoner trunkusta kontrast madde yoğunluğu eşik değere ulaştığı andan itibaren 18.5 saniye gecikme ile kesitler alınmaya başlandı.

Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi:

Ge-milenium square gama kamera sistemiyle 4mci Tc-99m-MAA (teknesyum 99m makroagrat albumin) yarısı hasta oturur pozisyonda diğer yarısı supin pozisyonda IV olarak verildi. Her iki akciğerin anterior, posterior, lateral ve oblik imajları alındı. Her görüntü için 500 kcount'luk sayım yapıldı. Görüntüler PIOPED kriterlerine göre segment haritası yardımıyla değerlendirildi. Perfüzyon kayıpları segmental ve nonsegmental olarak

adlandırıldı. Raporlama PIOPED kriterlerine göre normal, düşük, orta ve yüksek olasılık olarak rapor edildi.

D-dimer:

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Laboratuvarında ve Merkez Laboratuvarında D-dimer kantitatif turbidimetrik HemosIL ve Tinaquant yöntemleri ile ölçülmekteydi. HemosIL yönteminde cut off değeri >279 ng/ml, Tinaquant yöntem için 0-0.5 µg/ml idi. D-dimer her iki ölçümde verilen cut off değerlerinin üzerinde ise D-dimer düzeyi artmış olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analizler:

Veriler normal dağılım gösteriyorsa ortalama $\pm$ standart deviasyon olarak gösterildi. Nominal veriler oran olarak verildi. Kategorik veriler Pearson's ki kare testi (veya uygunsa Fisher's testi) ile karşılaştırıldı. Sürekli veriler Student t testi ile karşılaştırıldı. Skorlama sistemlerinin ayırıcı eşik puanlarını bulmak için receiver operating characteristic (ROC) eğrileri kullanıldı. Her bir ROC eğrisinde PTE tanısı için bulunan eşik değerin duyarlılığı, özgüllüğü tespit edildi. P değeri ≤ 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizler SPSS paket programı ile yapıldı (SPSS 15.0, Inc., Chicago, IL, USA).

D. BULGULAR

Bu çalışmada Şubat 2007- Ocak 2010 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine, Göğüs Hastalıkları Polikliniğine ayakta başvuran ve çeşitli kliniklerde yatan pulmoner tromboemboli şüphesi olan 207 hasta çalışmaya alındı. Hastalarda tanı yöntemi olarak CTPA veya V/Q sintigrafisi kullanıldı. 185 hastaya CTPA, 22 hastaya V/Q sintigrafisi uygulandı. Toplam 207 hastanın 145'inde PTE saptanırken, 62 hastada PTE saptanmadı.

PTE (-) olan 65 olgunun 3 aylık takiplerinde 2 hastada PTE geliştiği saptandı.

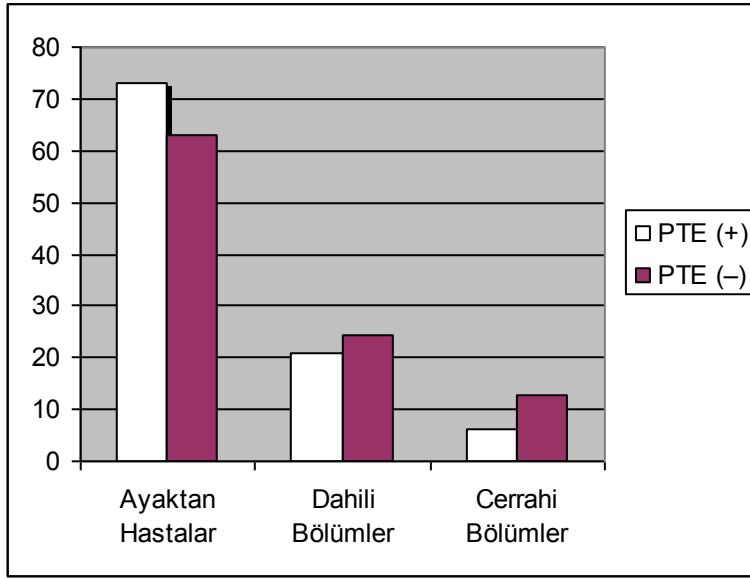
PTE (+) 145 hastanın 62'si (%43) bayan, 83'ü(%57) erkek; PTE (-) 62 hastanın 27'si (%43) bayan, 35'i (%56) erkekti ve her iki grup arasında cinsiyet açısından farklılık saptanmadı ($p=0,91$). PTE (+) hastaların yaş ortalaması 53 ± 17 (15-88 yaş aralığı), PTE (-) hastaların yaş ortalaması 49 ± 19 (15-82 yaş aralığı) olarak hesaplandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,14$). Hastaların demografik özellikleri Tablo 22'de gösterildi.

Tablo 22. Hastaların demografik özellikleri

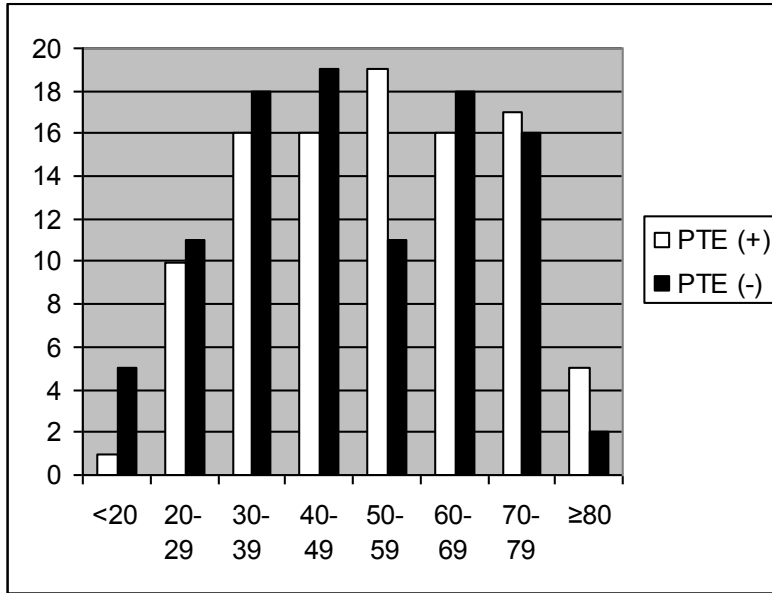
Hastaların özellikleri	PTE (+)	PTE (-)	P
Cinsiyet			
Bayan n(%)	62 (43)	27 (43,5)	0,91
Erkek n(%)	83 (57)	35 (56,5)	
Yaş aralığı	15-88	15-82	
Yaş ortalaması (yaş$\pm$SD)	53 ± 17	49 ± 19	0,14
Sigara içme durumu n(%)	50(35)	22(35)	0,89

Bizim çalışmamızda PTE (+) olan 145 hastanın 39'u yatan hasta, 68'i Acil Servisten ve 38'i Göğüs Hastalıkları Polikliniğinden, PTE (-) olan 62 hastanın 23'ü yatan hasta, 32'si Acil Servisten ve 7'si Göğüs Hastalıkları Polikliniğinden başvurmuştu (Şekil 8).

Yaş dağılımları açısından değerlendirdiğimizde PTE (+) hastalarımızın %57'sinin, PTE (-) hastalarımızın ise %47'sinin 50 yaş ve üzerinde oldukları saptandı (Şekil 9).



Şekil 8. PTE (+) ve PTE (-) hasta başvurularının dağılım yüzdesi



Şekil 9. PTE (+) ve PTE (-) hasta gruplarında yaş dağılımlarının yüzdesi

Çalışmamızda PTE (+) ve PTE (-) hastalarda en sık saptanan semptomlar nefes darlığı ve göğüs ağrısıydı. Nefes darlığı PTE (-) hastalarda, göğüs ağrısı PTE (+) hastalarda yüksek oranda saptandı ($p<0,001$). Hemoptizi, bayılma, çarpıntı, bacakta şişlik, bacakta renk değişikliği, bacakta ısı artışı, bacakta ödem açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Homans belirtisi ve DVT bulguları, PTE (+) hasta grubunda PTE (-) hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,001$) (Tablo 23).

Tablo 23. PTE (+) ve PTE (-) hasta gruplarında semptom ve bulguların karşılaştırılması n(%)

Semptomlar	PTE (+) (n=145)	PTE (-) (n=62)	p
Nefes darlığı	86(59)	58(93)	<0,001
Göğüs ağrısı	105(72)	29(47)	<0,001
Hemoptizi	38(26)	12(19)	0,3
Öksürük	57(39)	32(52)	0,1
Bayılma	18(12)	5(8)	0,4
Çarpıntı	52(36)	12(19)	0,2
Bacak ağrısı	85(59)	13(21)	<0,001
Bacakta şişlik	45(31)	12(19)	0,08

PTE (+) ve PTE (-) hasta grupları arasında hastaların muayene bulguları karşılaştırıldı ve anlamlı bir farklılık saptanmadı. (Tablo 24). PTE (+) 10 hastada ise masif emboli nedeni ile hipotansiyon gelişmişti. PTE (-) 6 hastada hipotansiyon saptandı. PTE (-) hastalardaki hipotansiyon nedenleri; septik şok, akciğer ödemi, KOAH atak ve kalp yetmezliği idi.

Tablo 24. PTE (+) ve PTE (-) hastalarda fizik muayene bulgularının karşılaştırılması n(%)

Bulgular	PTE (+)	PTE (-)	p
Taşıpne	102(73)	47(81)	0,3
Taşikardi	30(21)	13(21)	0,1
Ateş (>38°C)	5(3)	6(10)	0,5
Hipotansiyon	10(7)	6(10)	0,4
Oskultasyon bulgusu	80(55)	41(66)	0,1
Bacakta renk değişikliği	10(10)	4(6)	0,4
Bacakta ısı artışı	12(8)	5(8)	0,1
Bacakta ödem	40(28)	9(14)	0,4
Homans belirtisi	69(48)	13(21)	<0,001
DVT bulguları (unilateral alt ekstremitete ödem ve derin venlere bası ile ağrı)	54(37)	4(6,5)	<0,001

Risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında DVT öyküsü; PTE (+) hasta grubunda PTE (-) hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,02) (Tablo 25).

Tablo 25. PTE (+) ve PTE (-) hasta grubunda risk faktörlerinin karşılaştırılması n(%)

Risk faktörleri	PTE (+) (n=145)	PTE(-) (n=62)	p
Operasyon	47(32)	20(32)	0,9
İmmobilizasyon (≥3 gün)	83(57)	36(58)	0,9
Multipl travma	4(3)	2(3)	0,8
Kırık	6(4)	2(3)	0,7
Varis	23(16)	5(8)	0,1
Malignite	8(5)	3(5)	0,8
Hamilelik	1(1)	1(3)	0,5
DVT öyküsü	17(12)	1(2)	0,02
PTE öyküsü	12(8)	1(2)	0,07
Doğum (postpartum)	15(3)	0(0)	0,2

PTE (+) 145 hastanın 47'sinde (%32), PTE (-) 62 hastanın 20 sinde (%32) operasyon öyküsü bulunmaktaydı. Ancak PTE (-) 2 hastada, PTE (+) 4 hastada ne kadar süre önce operasyon geçirdikleri bilgisine ulaşılamadı. Hastaların operasyon süreleri 30, 60 ve 90 gün olarak ayrılıp PTE (+) ve PTE (-) hastalardaki oranlarını karşılaştırdığımızda hasta grupları açısından fark saptanmadı (Tablo 26). Ancak PTE (+) tüm hastalarda operasyonun son 90 gün içinde olduğu tespit edildi.

Tablo 26. Operasyon süreleri açısından PTE (+) ve PTE (-) hasta gruplarının karşılaştırılması n(%)

Hastalar	PTE (+)	PTE (-)	P
Operasyon <30 gün	35(81)	17(94)	0,19
Operasyon <60 gün	40(93)	18(100)	0,25
Operasyon <90 gün	43(100)	18(100)	-

PTE (+) ve PTE (-) hastalar PA akciğer grafi bulguları açısından karşılaştırıldı. PTE (+) hastalarda hiler arter amputasyonu istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,005$) (Tablo 27).

Tablo 27. PTE (+) ve PTE (-) hasta gruplarında radyolojik bulguların karşılaştırılması n(%)

Radyolojik bulgular	PTE (+)	PTE (-)	P
Diyafragma Elevasyon	53(37)	14(23)	0,5
Efüzyon	46(32)	16(26)	0,4
Atelektazi	22(15)	5(8)	0,2
Opasite, infiltrasyon	50(35)	22(35)	0,9
Hampton bulgusu	4(3)	1(2)	0,6
Westermarck işareti	3(2)	1(2)	0,8
Fleishner bulgusu	7(5)	2(3)	0,6
Hiler arter amputasyonu	15(10)	0(0)	<0,005

Tüm hastaların oksijen desteği almadan ilk başvuru anındaki AKG (arteryel kan gazı) analiz sonuçları, bu AKG değerlerine göre hesaplanan alveolo arteryel oksijen gradyenti $[(P(A-a) O_2)]$ ve ilk değerlendirmede ölçülen sistolik/diastolik kan basınç değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldı. Alveolo arteryel oksijen gradyenti hesaplanırken Diyarbakır için atmosferik basınç (P_{baro}) deniz seviyesinden yüksekliğine uygun olarak 702 mmHg olarak alındı. $P(A-a)O_2$, her hasta için aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

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

$$PAO_2 = [FiO_2 \times (P_{baro} - PH_2O)] - PCO_2 / R$$

$$PH_2O = 47 \text{ mmHg} \quad P_{baro} = 702 \text{ mmHg} \quad R = 0.8$$

189 hastada arteryel kan gazı çalışılmıştı. PTE (+) ve PTE (-) hastalar arasında PaO_2 , $PaCO_2$, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve alveolo arteryel oksijen gradyentlerinin ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 28).

Tablo 28. PTE (+) ve PTE (-) hastaların AKG, kan basınçları ve alveolo arteryel oksijen gradyentleri açısından karşılaştırılması

Bulgular	PTE (+)	PTE (-)	P
PaO2(mmHg)	62±22	60±15	0,5
PaCO2(mmHg)	36±10	37±10	0,4
Sistolik kan basıncı (mmHg)	114±16	112±16	0,5
Diastolik kan basıncı(mmHg)	73±10	71±11	0,5
P(A-a)O2	41±19	40±16	0,8

Hastaların ilk değerlendirme anındaki oksijensiz kan gazı analizlerine göre PaO2 basıncı 60-80 mmHg ise hafif, 40-60 mmHg ise orta, <40 mmHg ise ağır hiposemi olarak gruplandırıldı. PaCO2 <35 mmHg hipokapni olarak değerlendirildi. PTE (+) ve PTE(-) hastalar hipoksemi ve hipokapni değerlerine göre gruplandırıldı. PTE (+) ve PTE (-) hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 29).

Tablo 29. PTE (+) ve PTE (-) hastalarda hipoksemi ve hipokapninin karşılaştırılması n(%)

AKG analizi	PTE (+)	PTE (-)	p
PaO2 <40 mmHg	15(14)	8(16)	0,18
PaO2 40-60 mmHg	53(49)	17(33)	
PaO2 60-80 mmHg	41(38)	26(51)	
PaCO2 <35 mmHg	63(43)	26(42)	0,84

PTE (+) saptanan 145 hastadan 114 hastaya ekokardiyografi bakılmıştı, 82 hastada (%72) sağ kalp yetmezlik bulguları saptanırken 32 hastada (%28) saptanmadı. PTE (-) 62 hastadan 44 hastaya ekokardiyografi ile bakılmıştı, 31 hastada (%79,5) sağ kalp yetmezlik bulguları mevcuttu, 13 hastada (%29,5) ise saptanmadı. Ekokardiyografi bakılan PTE (+) ve PTE (-) hastalar arasında sağ kalp yetmezlik bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,44).

Tablo 30. PTE(+) ve PTE (-) hasta gruplarında komorbiditelerin karşılaştırılması n(%)

Komorbiditeler	PTE (+)	PTE (-)	P
HT	45(31)	14(23)	0,2
KKY	16(11)	4(7)	0,3
KOAH	13(9)	13(21)	<0,05
Diyabet	13(9)	7(11)	0,6

HT:Hipertansiyon, KKY: Konjestif kalp yetmezliği

KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı

PTE (+) ve PTE (-) hasta grupları komorbidite varlığı açısından karşılaştırıldı ve PTE (-) hastalarda KOAH, PTE (+)'lere göre daha yüksek saptandı (Tablo30).

Tanı aşamasında Wells trikotomize yöntemi kullanıldı. Daha sonra dosya verilerine göre PTE (+) ve PTE (-) hasta gruplarına Wells dikotomize, Geneva, Modifiye Geneva skorlamaları hesaplandı. Wells dikotomize skorlama sistemini hastaların tümüne uygulandı. Ancak Geneva skorlaması 185 hastaya uygulanabildi, çünkü 22 hastada kan gazı çalışılmamıştı. Modifiye Geneva skorlaması ise 200 hastada uygulanabildi, çünkü 7 hastada nabız değerleri kaydedilmemişti.

Bizim çalışmamızda PTE (+) ve PTE (-) hastalar Wells klinik skorlama yöntemi ile dikotomize olarak zayıf ve kuvvetli olasılık; trikotomize olarak düşük, orta ve yüksek klinik olasılık şeklinde gruplandırıldı. PTE (+) ve PTE (-) hasta gruplarında Wells klinik skorlama sisteminde kullanılan dikotomize ve trikotomize yöntemlerinin tanı olasılık değerleri karşılaştırıldı.

Dikotomize Wells skorlamasına göre zayıf klinik olasılık saptanan hasta yüzdesi; PTE (-) hasta grubunda (%53), PTE (+) hasta grubuna göre (%25) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,001$) (Tablo 31).

Dikotomize Wells skorlamasına göre kuvvetli olasılık saptanan hasta yüzdesi; PTE (+) hasta grubunda (%75), PTE (-) hasta grubuna göre (%47) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,001$).

Tablo 31. PTE (+) ve PTE(-) hastalarında dikotomize Wells klinik skorlamasının karşılaştırılması n(%)

Wells dikotomize klinik olasılık skorlaması (%)	≤4 zayıf klinik olasılık (unlikely)	>4 kuvvetli klinik olasılık (likely)	P
PTE (-) (n=62)	33(53)	29(47)	<0,001
PTE (+) (n=141)	35(25)	106(75)	

PTE (+) ve PTE (-) hastaları trikotomize Wells klinik olasılık skorlamasında düşük, orta ve yüksek klinik olasılık olarak gruplandırıldığında, PTE (-) olan hasta grubunda düşük olasılık hasta yüzdesi (%37), PTE (+) olan hasta grubundaki düşük olasılık saptanan hasta yüzdesinden (%12) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,001). Ancak PTE (-) hastaların %63'lük kısmı orta ve yüksek klinik olasılık grubunda yer almaktaydı. PTE (+) olan hastalarda yüksek klinik olasılık hasta yüzdesi (%45) ise, PTE (-) hasta grubundaki yüksek klinik olasılık saptanan hasta yüzdesinden (%5) anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı (p=0,001)(Tablo 32).

Tablo 32. PTE (+) ve PTE (-) hastalarda trikotomize Wells klinik skorlamasının karşılaştırılması n(%)

Hastalar	Wells trikotomize klinik olasılık skorlaması			p
	<2 düşük klinik olasılık	2-6 orta klinik olasılık	>6 yüksek klinik olasılık	
PTE (-)	23(37)	36(58)	3(5)	<0,001
PTE (+)	17(12)	61(43)	63(45)	

Wells trikotomize yöntemi kullanıldığımızda PTE (+) hastaların %43'ünün, PTE (-) hastaların ise %58 gibi büyük bir çoğunluğunun orta klinik olasılık grubunda olduğu saptandı. Bu durumda trikotomize yöntemde hasta sonuçları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilse de; hastaların yaklaşık yarısının orta klinik olasılık grubunda yer alması bu skorlamanın bir eksikliği olarak yorumlanabilir.

Çalışmamızda PTE (+) ve PTE (-) hasta grupları Geneva ve Modifiye Geneva skorlama sistemleri ile düşük, orta ve yüksek klinik olasılık olarak gruplandırıldı ve sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 33 ve Tablo 34).

Geneva klinik skorlaması 22 hastada kan gazı çalışılmadığından toplamda 185 hastada yapıldı. Bu hastaların 129'u PTE (+), 56'ı PTE (-) hastaydı.

7 hastanın nabız değerleri olmadığından toplam 200 hastada Modifiye Geneva skorlaması yapıldı. Bu hastaların 141'i PTE (+), 59'u PTE (-) hastaydı.

Tablo 33. PTE (+) ve PTE(-) hastalarda Geneva klinik skorlamasının karşılaştırılması n(%)

Hastalar	Geneva klinik olasılık skorlaması			p
	<5 düşük klinik olasılık	5-8 orta klinik olasılık	>8 yüksek klinik olasılık	
PTE (-)	20(36)	28(50)	8(14)	0,76
PTE (+)	39(30)	69(54)	21(16)	

Geneva klinik olasılık skorlaması yapıldığında PTE (+) ve PTE (-) olan hastalar arasında düşük, orta ve yüksek klinik olasılık hasta yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,76). Ayrıca hastaların yaklaşık yarısının orta klinik olasılık grubunda yer aldığı saptandı (Tablo 33).

Tablo 34. PTE (+) ve PTE (-) hastalarda Modifiye Geneva klinik olasılık skorlamasının karşılaştırılması n(%)

Hastalar	Modifiye Geneva klinik olasılık skorlaması			P
	0-3 düşük klinik olasılık	4-10 orta klinik olasılık	>11 yüksek klinik olasılık	
PTE (-)	21(36)	31(53)	7(12)	<0,001
PTE (+)	10(7)	73(52)	58(41)	

Modifiye Geneva klinik olasılık skorlamasına göre PTE (+) olan hastaların yüksek klinik olasılık grubundaki hasta yüzdesi (%41), PTE (-) olan yüksek klinik olasılık hasta grubundan (%12) anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0,001) (Tablo 34).

Modifiye Geneva skorlamasında PTE (-) olan hasta grubunda düşük klinik olasılık hasta yüzdesi (%36), PTE (+) olan hastaların düşük klinik olasılık hasta yüzdesinden (%7) anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p<0,001).

Modifiye Geneva skorlamasına göre orta klinik olasılık hasta yüzdeleri açısından PTE (+) ve PTE (-) hastaları aynı yüzde oranlarına sahipti.

Modifiye Geneva skorlaması, Geneva'dan daha değerli bulundu.

Hastalarımızın bir kısmı ayaktan (poliklinik/acil) başvurmuştu ve bir kısmı hastanede yatan hastalardı. Yatan ve ayaktan başvuran hasta yüzdeleri açısından PTE (+) ve PTE (-) hasta grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,14$) (Tablo 35)

Tablo 35. PTE (+) ve PTE (-) yatan ve ayaktan başvuran hastaların karşılaştırılması n(%)

Hastalar	Yatan hasta	Ayaktan başvuran hasta	p
PTE (-)	23(37)	39(63)	0,1
PTE (+)	39(27)	106(73)	
Toplam	62(30)	145(70)	

PTE (+) ve PTE (-) hasta gruplarında, yatan ve ayaktan başvuran hastalar arasında D-dimer düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 36).

Tablo 36. PTE(+) ve PTE (-) yatan ve ayaktan başvuran hastalarda D-dimer karşılaştırılması

Hasta grupları		Normal D-dimer	Artmış D-dimer	p
PTE (+)	Yatan hasta	1(7)	14(97)	0,23
	Ayaktan hasta	6(21)	23(79)	
PTE (-)	Yatan hasta	1(4)	24(96)	0,64
	Ayaktan hasta	5(7)	71(93)	

Trikotomize klinik olasılık skorum sistemlerinde hastaların büyük çoğunluğunun orta olasılık grubunda yer aldığı görüldü. D-dimerin tanıya olan katkısını değerlendirmek için klinik olasılık grupları ile kombine edildi, hasta grupları karşılaştırıldı. D-dimer 145 hastada çalışılmıştı. Bu hastaların 97'si PTE (+), 48'i PTE (-) idi. D-dimer + klinik olasılık kombinasyonu yapılarak PTE (+) ve PTE (-) hasta grupları karşılaştırıldı.

Geneva skorlaması yapıldığında PTE (-) 38 hastada, PTE (+) 93 hastada D-dimer bakılmıştı. Geneva skorlaması+D-dimer kombinasyonu yapıldığında PTE (+) ve PTE (-) hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 37).

Tablo 37. PTE (+) ve PTE (-) Hastalarda Geneva klinik skorlaması ile D-dimer kombinasyonunun karşılaştırılması n(%)

	Geneva skoru	Normal D-dimer	Artmış D-dimer	p
PTE (-)	Düşük olasılık	5(13)	9(24)	0,35
	Orta olasılık	1(3)	18(47)	
	Yüksek olasılık	0(0)	5(13)	
PTE (+)	Düşük olasılık	4(4)	24(26)	0,25
	Orta olasılık	0(0)	51(55)	
	Yüksek olasılık	1(1)	13(14)	

Modifiye Geneva skorlaması yapıldığında PTE (-) 41, PTE (+) 110 hastada D-dimer bakılmıştı. Modifiye Geneva skorlaması+D-dimer kombinasyonu yapıldığında PTE (+) ve PTE (-) hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 38).

Tablo 38. PTE (+) ve PTE (-) Hastalarda Modifiye Geneva klinik skorlaması ile D-dimer kombinasyonunun karşılaştırılması n(%)

	Modifiye Geneva skoru	Normal D-dimer	Artmış D-dimer	p
PTE (-)	Düşük olasılık	4(10)	11(27)	0,321
	Orta olasılık	3(7)	17(41)	
	Yüksek olasılık	0(0)	6(15)	
PTE(+)	Düşük olasılık	11(10)	7(6)	0,460
	Orta olasılık	4(4)	50(45)	
	Yüksek olasılık	1(1)	37(34)	

Dikotomize Wells skorlaması yapıldığında PTE (-) 44, PTE (+) 100 hastada D-dimer bakılmıştı. Wells dikotomize skorlaması+D-dimer kombinasyonu yapıldığında PTE (+) ve PTE (-) hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 39).

Tablo 39. PTE (+) ve PTE (-) Hastalarda dikotomize Wells klinik skorlaması ile D-dimer kombinasyonunun karşılaştırılması n(%)

	Dikotomize Wells skoru	Normal D-dimer	Artmış D-dimer	p
PTE (-)	Zayıf klinik olasılık	6(14)	19(43)	0,09
	Kuvvetli klinik olasılık	1(2)	18(41)	
PTE (+)	Zayıf klinik olasılık	3(3)	23(23)	0,17
	Kuvvetli klinik olasılık	3(3)	71(71)	

Klinik olasılık+D-dimer kombinasyonu uygulandığında hasta sayılarının çok düşük olduğu görüldü, dolayısıyla elde ettiğimiz istatistik verilerinin gerçeği çok iyi yansıtmadığını düşünüldü.

Trikotomize Wells ile D-dimer kombinasyonu yapılamadı. Çünkü düşük klinik olasılık değerlendirilen ve normal D–dimer saptanan hastalarda PTE ekarte edildi ve görüntüleme yöntemleri uygulanmadı.

Hastalarımız arasında yaşlı ve/veya komorbiditesi olan, cerrahi operasyon geçiren, malignitesi olan, gebeliği bulunan ve lohusa döneminde olan hastalar bulunmaktaydı. Bu nedenle D-dimer düzeyinin PTE (-) hastalarımızda da yüksek oranda pozitif olarak saptanmış olabileceği düşünüldü.

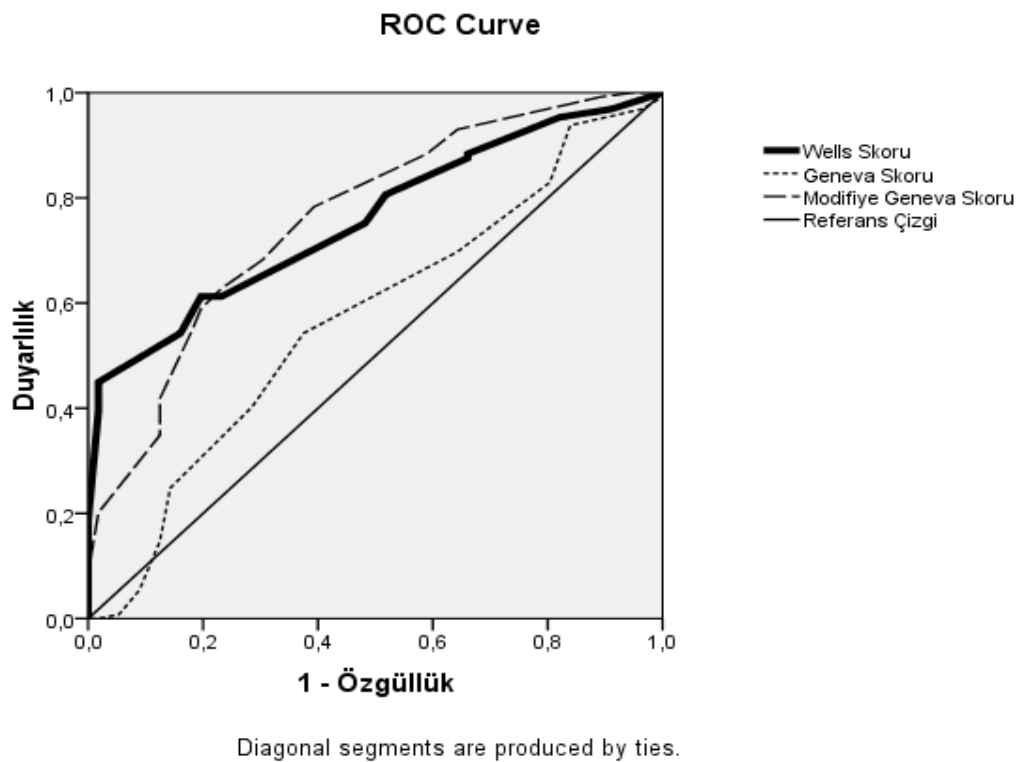
Klinik skorlama yöntemlerine göre yüksek klinik olasılık saptanan hastaların; Wells (trikotomize) yöntemi ile %96'sının, Geneva yöntemi ile %72'sinin ve Modifiye Geneva yöntemi ile %89'unun; orta olasılık saptanan hastaların Wells yöntemi ile %63'ünün, Geneva ile %71'inin, Modifiye Geneva ile %70 'inin PTE tanısı aldığı görüldü. Düşük olasılık saptanan hastalarda ise Wells, Geneva ve Modifiye Geneva ile sırasıyla %42, %67 ve %32 oranında PTE tanısı almışlardı (Tablo 40).

Tablo 40. Klinik olasılık gruplarına göre PTE tanısı alan olguların oranları

Klinik olasılık	Yüksek olasılık grubunda PTE(+) tanı oranı (%) (n/N)	Orta olasılık grubunda PTE(+) tanı oranı (%) (n/N)	Düşük olasılık grubunda PTE (+) tanı oranı (%) (n/N)
Wells	%96 (63/66)	%63(61/97)	%42,5 (17/40)
Geneva	%73 (21/29)	%71 (69/97)	%67 (39/59)
Modifiye Geneva	%89 (58/65)	%70 (73/104)	%32 (10/31)
n:PTE(+) tanısı alan olguların sayısı, N:toplam olgu sayısı			

Wells dikotomize yöntem kullanıldığında ise zayıf klinik olasılık (skor ≤ 4) olarak değerlendirilen hastaların %45'inin, kuvvetli klinik olasılık (skor >4) olarak değerlendirilen hastaların %75'inin PTE tanısı aldığı saptandı.

Wells, Geneva ve modifiye Geneva skorlamalarında hastaların aldıkları klinik olasılık puanları hesaplandı. Tanıya ulaşmadaki ayırıcı (eşik değer) değerlerinin saptanması ve birbirleriyle karşılaştırılması için 'Receiver Operating Characteristic (ROC)' eğrileri oluşturuldu ve eğri altında kalan (AUC, Area under the Curve) alanlar değerlendirildi.



Şekil 10. Klinik olasılık skorlamalarının ROC eğrileri

Tablo 41. Klinik olasılık skorlamalarının ROC eğrisine göre istatistiksel analizleri

Klinik skorlamaları	*AUC (%95CI)	Eşik değer	p
Modifiye Geneva	0,76 (0,687-0,836)	5	<0,001
Wells	0,76 (0,690-0,827)	5	<0,001
Geneva	0,57(0,481-0,662)	5	0,12

*Area Under the Curve (eğri altında kalan alan)

Grafiklerde eğri altında kalan alanın Modifiye Geneva yönteminde en fazla olduğu, daha sonra Wells'in yer aldığı, bu nedenle tanıya ulaşmada bu iki yöntemin Geneva yöntemine göre daha değerli olduğu belirlendi (Modifiye Geneva için AUC:0,76, Wells için AUC:0,76, Geneva için AUC:0,57) ($p<0,001$)(Tablo 41).

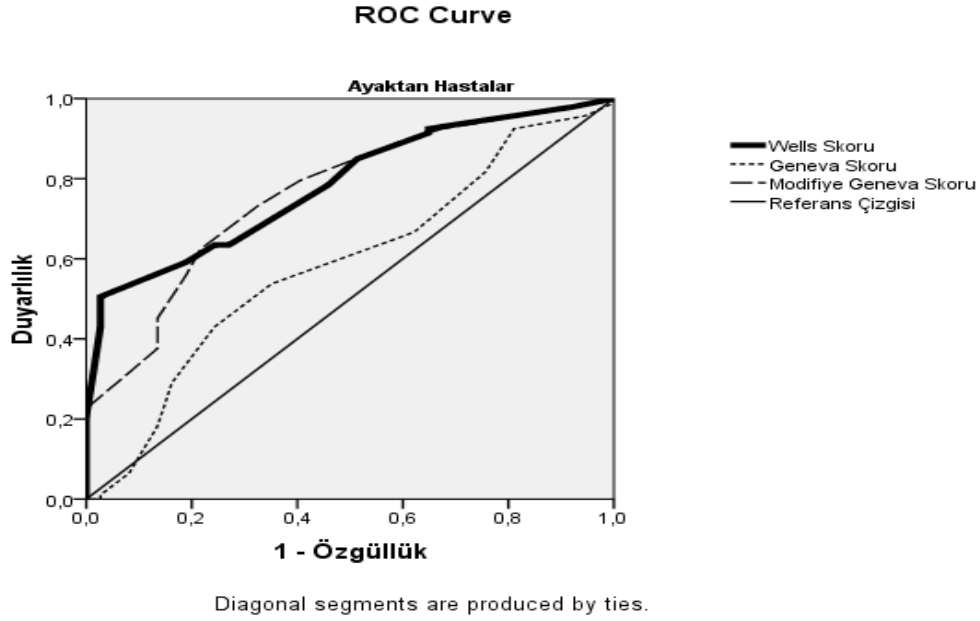
Orta klinik olasılık grubu Wells skorlamasında 2-6, Geneva'da 5-8, modifiye Geneva'da 4-10 olarak değerlendirilmektedir. Bu grupta yer alan hastalar için ek tanı metodlarına gerek duyulmaktadır. Bizim sonuçlarımıza göre cut off değerleri her üç klinik olasılık için 5 olarak saptandı. Eşik değerleri 5 olarak alındığında Wells, Geneva ve Modifiye Geneva skorlamalarının sensitivite ve spesifisite değerleri sırasıyla %60, %70 ve %89; spesifisite ve PPV (pozitif öngörü değeri) değerine sahipti. Modifiye Geneva ise en yüksek sensitivite ve NPV (negatif öngörü değeri) değerine sahipti. Klinik olasılık skorlamalarının sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif öngörü değerleri Tablo 42'de yer almaktadır.

Tablo 42. Klinik olasılık skorlamalarının sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif öngörü değerlerinin karşılaştırılması (eşik değeri 5 alındığında)

Parametre	Klinik olasılık skorlamaları		
	Wells	Geneva	Modifiye Geneva
Sensitivite	%60	%70	%89
Spesifisite	%76	%36	%41
PPV	%85	%71	%78
NPV	%46	%34	%60

PPV: Pozitif öngörü değeri, NPV: negatif öngörü değeri

Yatan ve ayakta başvuran hastaların ayrı ayrı ROC eğrilerini yapılarak güvenilirlikleri karşılaştırıldı.



Şekil 11. Ayaktan başvuran hastalarda klinik olasılık skorlamalarının ROC eğrileri

Ayaktan başvuran hastalarda klinik olasılık skorlama yöntemlerinin ROC eğrileri karşılaştırıldığında Wells ve Modifiye Geneva skorlamalarında eğri altında kalan alanların Geneva skorlamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oldukları saptandı ($p < 0,001$) (AUC değerleri; Wells:0.78, Geneva:0.59, Modifiye Geneva:0.76) (Tablo 43).

Tablo 43. Ayaktan başvuran hastalarda klinik olasılık skorlama yöntemlerinin ROC eğrisine göre istatistiksel analizleri

Klinik skorlama yöntemleri	*AUC (%95CI)	p
Modifiye Geneva	0,76 (0,675-0,852)	<0,001
Wells	0,78 (0,704-0,862)	<0,001
Geneva	0,59 (0,478-0,695)	0,12

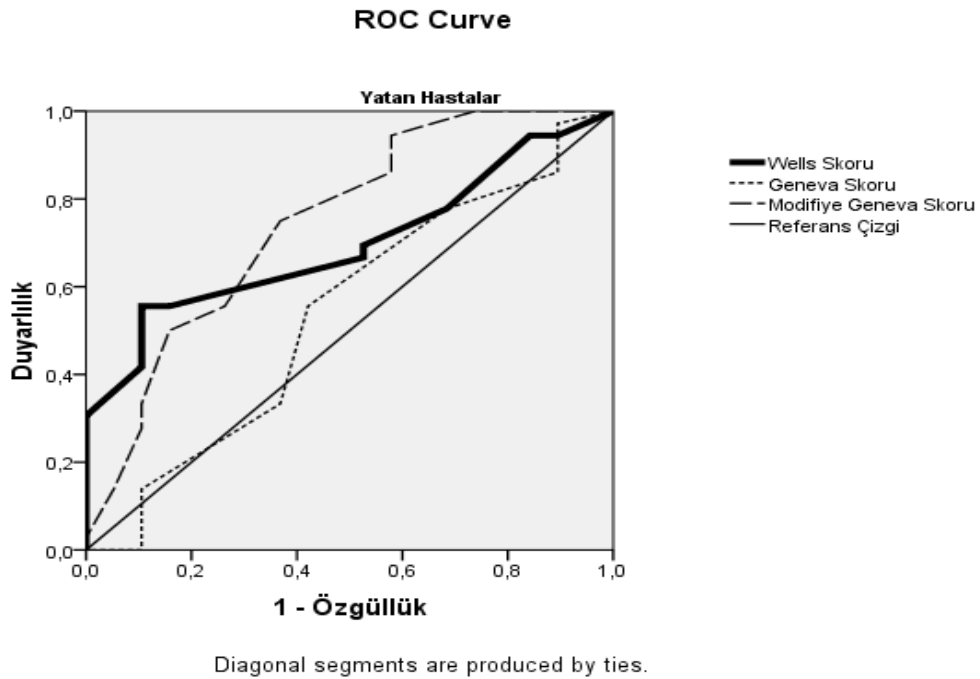
*Area Under the Curve (eğri altında kalan alan)

Tablo 44. Ayaktan başvuran hastalarda klinik olasılık skorlamalarının sensitivite ve spesifisite yüzdelerinin karşılaştırılması

Klinik skorlamalar	Eşik değeri	Sensitivite	Spesifisite
Wells	5	%63	%98
Geneva	5	%54	%65
Modifiye Geneva	5	%80	%40

Ayaktan başvuran hastaların ROC eğrisinde klinik olasılık skorlamalarının hepsinin cut off değerleri 5 olarak saptandı. Bu eşik değere göre ayaktan başvuran hastalarda Modifiye Geneva en yüksek sensitiviteye (%80), Wells skorlaması ise en yüksek spesifisiteye (%98) sahipti.

Yatan hastalarda klinik olasılık skorlama yöntemlerinin ROC eğrileri karşılaştırıldıklarında Modifiye Geneva skorlama yönteminde eğri altında kalan alan Wells ve Geneva skorlama yöntemine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,005$) (AUC değerleri; Wells:0.70, Geneva:0.54, Modifiye Geneva:0.75) (Tablo 45).



Şekil 12. Yatan hastalarda klinik olasılık skorlamalarının ROC eğrileri

Tablo 45. Yatan hastalarda klinik olasılık skorlama yöntemlerinin karşılaştırılması

Klinik olasılık skorlama yöntemi	*AUC (95% CI)	Eşik değeri	p
Modifiye Geneva	0,75 (0,606-0,890)	5	<0,005
Wells	0,70 (0,560-0,833)	5	0,17
Geneva	0,54 (0,370-0,704)	5	0,65

*Area Under the Curve (eğri altında kalan alan)

Yatan hastaların ROC eğrisinde klinik olasılık skorlamalarının hepsinin cut off değerleri 5 olarak saptandı. Bu cut off değerine göre yatan hastalarda Wells en yüksek sensitiviteye (%80), Modifiye Geneva skorlaması ise en yüksek spesifisiteye (%71) sahipti.

Tablo 47. Yatan hastalarda klinik olasılık skorlamalarının sensitivite ve spesifisite yüzdelerinin karşılaştırılması

Klinik skorlamalar	Eşik değeri	Sensitivite	Spesifisite
Wells	5	%56	%99
Geneva	5	%55	%58
Modifiye Geneva	5	%75	%71

Bu bulgularımıza göre yatan hastalarda Modifiye Geneva klinik olasılık skorlama yönteminin diğer yöntemlere göre daha değerli olduğu saptandı (p=0,003).

Ayaktan başvuran hastalarda ise Modifiye Geneva ve Wells skorlamasının Geneva skorlamasına göre daha değerli olduğu saptandı (p<0,001).

E. TARTIŞMA

PTE tanısını koymak için ilk aşama hastalıktan şüphelenmek ile başlar. PTE semptom ve bulgularının spesifik olmaması, ayırıcı tanıda güçlükler yaşanması ve tanısal amaçla kullanılan yöntemlere ait teknolojinin her merkezde bulunamaması nedeni ile PTE tanısında güçlükler yaşanmaktadır. PTE tanısında tanısal algoritmanın en önemli adımlarından biri klinik olasılığın belirlenmesidir. Bu amaçla bugüne kadar PTE tanı olasılığını önceden belirlemede kullanılmak üzere değişik parametrelerin kullanıldığı klinik olasılık skorum sistemi geliştirilmeye çalışılmıştır.

Bizim çalışmamızda PTE tanısında kullanılan çeşitli klinik olasılık skorum yöntemlerinin değerini; hem yatan hastalarda ve hem de acil servise başvuranlarda belirlemek ve bunları birbirleriyle kıyaslamak hedeflendi.

Cerrahi servisinde yatan hastaların %40'ında, dahili servislerde yatan hastaların %20'sinde VTE gelişmektedir (23). Cerrahinin immobilizasyona yol açarak emboli riskini artırdığı iyi bilinmesine karşılık, dahili hastalıklardaki risk çoğunlukla ihmal edilmektedir (42). Bizim çalışmamızda PTE şüpheli 62 yatan hastanın 39'unda (%63) PTE (+), 23 hastada (%37) PTE (-) olarak saptandı. PTE (+) saptanan 39 yatan hastanın 30'u (%77) dahili servislerde yatmaktaydı. Bu durum dahili servislerde yatan hastalarda DVT için gerekli önlemlerin alınmasında eksiklikler olduğunu bunun aksine olarak cerrahi servislerde DVT için profilaktik önlemlerin daha sık alınmasına bağlı olabilir. Buna ilave olarak medikal hastaların da en az cerrahi hastalar kadar PTE açısından yakından izlenmesi ve gerekli önlemlerin alınması gerektiğini düşündürmektedir.

PIOPED çalışmasında semptomlardan nefes darlığı ve göğüs ağrısı; fizik muayene bulgularından taşipne ve taşikardi en sık görülen bulgular olarak belirtilmektedir (98). Ülkemizden Hatipoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PIOPED çalışmasına benzer şekilde nefes darlığı, göğüs ağrısı, taşipne ve taşikardi PTE saptanan hastalarda daha sık izlenmiştir (113). Bizim çalışmamızda PTE (+) hasta grubunda en sık saptanan semptomlar göğüs ağrısı ve nefes darlığı; en sık saptanan bulgular ise taşipne, DVT bulguları ve Homans belirtisi idi. PTE (-) hasta grubunda ise en sık nefes darlığı, öksürük saptanırken; bulgulardan en sık taşipne olduğu saptandı.

Miniati ve arkadaşlarının çalışmasında PTE saptanan olguların %81'inde, saptanmayanların ise %69'unda en az bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (82). Bu

çalışmada PTE (+) hasta grubunda 43 hastada operasyon öyküsü saptanmış ve tüm hastaların son 90 gün içinde opere oldukları gözlenmiştir. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde 234 PTE olgusunda yapılan bir çalışmada en sık rastlanan risk faktörleri sırasıyla; immobilizasyon (%39), geçirilmiş VTE öyküsü (%35,9), cerrahi girişim (%32) olarak bulunmuştur (113). Gülcü ve arkadaşlarının çalışmasında ise en sık saptanan risk faktörleri sırasıyla immobilizasyon (%42), operasyon (%32) ve travma (%20) olarak bulunmuştur (114). Bizim çalışmamızda ise PTE (+) saptanan hastalarda en sık saptanan risk faktörleri sırasıyla immobilizasyon (%57) ve operasyon (%32) idi. PTE hasta grubunda operasyon öyküsü olan hastaların hepsi son 90 gün içinde cerrahi operasyon geçirmişlerdi.

PTE’de akciğer grafi bulguları genellikle nonspesifik olmasına karşın ayırıcı tanıda yardımcı bir görüntülemidir. PTE tanısı alan 2322 hastanın akciğer grafisinin değerlendirildiği çok merkezli ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) çalışmasında en sık saptanan radyolojik bulgular sırasıyla; kardiyomegali (%27), normal grafi (%24) ve plevral efüzyon (%23) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada yazarlar kardiyomegali oranının fazla çıkmasını, çalışmanın önemli miktarda yaşlı hasta içermesine bağlamışlardır (89). PIOPED çalışmasında ise atelektazi, parankimal infiltrasyon ve plevral efüzyon en sık saptanan radyolojik bulgular olarak saptanmıştır (87). Ayrıca bu çalışmada hastaların %12’sinde akciğer grafisi normal olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda PTE (+) saptanan hastalarda en sık rastlanan akciğer grafi bulguları sırasıyla tek taraflı diyafragma elevasyonu (%37), opasite-infiltrasyon (%35), plevral efüzyon (%32) ve atelektazi (%15) idi. Akciğer grafi bulguları açısından bizim çalışmamız PIOPED çalışması ile benzerlik göstermekteydi.

Bizim çalışmamızda PTE şüphesi olan 207 hastada Wells trikotomize, Geneva ve Modifiye Geneva skorlamaları karşılaştırıldı.

PTE (+) hastalarda dikotomize Wells skorlamasına göre kuvvetli olasılık (likely) saptanan hastaların yüzdesi (%75), PTE (–) hastalardaki kuvvetli klinik olasılık saptanan hastaların yüzdesinden (%47) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,001$).

PTE (–) hasta grubunda, dikotomize Wells skorlamasına göre zayıf klinik olasılık saptanan hastaların yüzdesi (%53), PTE (+) hastalardaki zayıf klinik olasılık saptanan hastalardan (%25) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı ($p<0,001$). Bu sonuçlarımıza göre dikotomize Wells skorumaya yönteminin PTE olasılığını tahmin etmede güvenle kullanılabileceği düşünülebilir.

Trikotomize Wells klinik olasılık skorlama sistemi ile hastalar değerlendirildiğinde PTE (+) ve PTE (-) hasta gruplarının büyük çoğunluğunun (%58, %43) orta klinik olasılık grubunda yer aldığı görüldü. PTE (-) hasta grubunda düşük olasılık saptanan hastaların yüzdesi, PTE (+) hasta grubunda ise yüksek klinik olasılık saptanan hasta yüzdesinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$).

Geneva klinik olasılık skorlama sisteminde ise PTE (+) ve PTE (-) hasta grupları açısından düşük, orta ve yüksek klinik olasılık açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,757$).

Modifiye Geneva klinik olasılık skorlama sisteminde PTE (+) hastaların %53, PTE (-) hasta grubunun ise %52'sinin orta olasılık grubunda yer aldığı görüldü. PTE (+) hasta grubunda yüksek klinik olasılık saptanan hasta yüzdesini (%41), PTE (-) grubundaki yüksek olasılık saptanan hastalardan (%12) daha yüksek olduğunu saptadık ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Bizim çalışmamızda hastalar Wells trikotomize, Geneva ve Modifiye Geneva skorlama sistemleri ile düşük, orta ve yüksek klinik olasılık olarak gruplandırıldı. Hastaların Wells skorlamasında sırasıyla %42.5, %63, %96; Geneva skorlamasında %67, %71, %73; Modifiye Geneva skorlamasında ise %32, %70 ve %89 oranında PTE tanısı aldıkları saptandı (Tablo 40). Çalışmamızda Wells >4 olan 135 hasta, >6 olan 66 hasta mevcuttu. >4 olan 135 hastanın 106'ında (%75), >6 olan 66 hastanın 63'ünde (%95.5) PTE(+) olduğu saptandı. Çalışmamıza göre Wells dikotomize-trikotomize, Geneva ve Modifiye Geneva skorlamasında olasılık arttıkça PTE saptanma oranı da artmaktadır. Ancak Wells dikotomize-trikotomize ve Modifiye Geneva skorlamaları Geneva skorlamasına göre daha güvenilir bulundu.

Chagnon ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; Geneva olasılık grubunda PTE oranlarını; düşük, orta ve yüksek olasılık olarak sırasıyla %13, %38, %67, Wells olasılık gruplarında ise bu oranı sırasıyla %12, %40 ve %91 olarak bulmuşlar ve arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını, iki klinik skorlama yönteminin de benzer etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir (115).

Ulukavak ve ark. PTE ön tanısıyla izlenen 85 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada; Geneva olasılık grubunda PTE oranlarını düşük olasılık grubunda %64, orta olasılık grubunda %80, yüksek olasılık grubunda %100, Wells olasılık gruplarında ise

sırasıyla %5,%91 ve %100 olarak bulmuşlar ve her iki yöntemde de olasılık arttıkça PTE oranlarının arttığını, Wells yönteminin daha değerli olduğunu vurgulamışlardır (116).

Boyacı ve ark. PTE ön tanısıyla izlenen 69 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada hastaları düşük, orta ve yüksek olasılık olarak gruplandırıdıklarında PTE oranları sırasıyla; Geneva yönteminde %20.7, %36.7, %100; Wells yönteminde ise %3.4, %40.9 ve %94.4 olarak saptamışlar, her iki yöntemle klinik olasılık arttıkça PTE oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını ve Wells yönteminin Geneva yöntemine göre daha değerli olduğunu saptamışlar (117).

Berk ve ark. PTE ön tanılı 173 hastada yaptıkları çalışmada Geneva yöntemine göre klinik olasılık gruplarında PTE tanısı alan hastaların oranları düşük, orta ve yüksek olarak gruplandırıdıklarında sırasıyla %37, %53, %72; Wells yönteminde ise bu oranları sırasıyla %1, %84 ve %100 olarak saptamışlar. Wells ve Geneva yönteminin PTE tanısına ulaşmadaki değerlerini saptamak için ROC eğrilerinin karşılaştırmışlar. Eğri altında kalan alanın Wells yönteminde daha fazla olmasından dolayı Wells yönteminin PTE tanısına ulaşmada daha değerli olduğunu belirtmişler (118).

Çalışır ve ark. yaptıkları prospektif bir çalışmada PTE ön tanısı ile acil servise başvuran ve yatan hastaları içeren toplamda 148 hastada Wells ve Modifiye Geneva skorlamasını karşılaştırmışlar. Bu çalışmada Wells yöntemine göre PTE tanısı alan hastaları düşük, orta ve yüksek olasılık olarak gruplandırıdıklarında sırasıyla %7.8, %26.4, %89.6; Modifiye Geneva yönteminde ise sırasıyla %0, %25.6 ve %83.3 olarak saptamışlar. Hastaları yatan ve acil servis hastaları olarak gruplandırıp ROC eğrilerini karşılaştırdıklarında, hem yatan hem de ayaktan acil servisteki hastalarda Wells skorunda eğri altında kalan alanın daha yüksek olduğunu ($p=0.04$) bulmuşlar. Modifiye Geneva skorunun ise sadece acil servis hastalarında güvenilir şekilde kullanılabileceğini belirtmişlerdir (119).

Gal ve ark. yaptıkları çalışmada acil servise başvuran PTE şüphesi olan 1090 hastada Wells ve Modifiye Geneva skorlamasını karşılaştırmışlar. Hastaları düşük, orta ve yüksek klinik olasılık olarak gruplandırıdıklarında her iki skora arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (121).

Çalışmamızda Wells, Geneva ve Modifiye Geneva skorlamaları ROC eğrileriyle karşılaştırıldı. Ayrıca hastalar skora sistemleri ile gruplandırılarak yatan ve ayaktan hastalardaki ROC eğrileri karşılaştırıldı güvenilirlikleri araştırıldı.

Sonuçlarımıza göre eşik değeri her üç klinik olasılık için 5 olarak saptandı. Eşik değerleri 5 olarak alındığında Wells, Geneva ve Modifiye Geneva skorlamalarının sensitivite ve spesifisite değerleri sırasıyla %60, %70 ve %89; spesifisite ve PPV değerleri ise sırasıyla %76, %36 ve %41 olarak saptandı. Wells skorlaması en yüksek sensitivite ve PPV değerine sahipti. Grafiklerde eğri altında kalan alanın Modifiye Geneva yönteminde en fazla olduğu, daha sonra Wells yer aldığı, bu nedenle tanıya ulaşmada bu iki yöntemin Geneva yöntemine göre daha değerli olduğu belirlendi (Modifiye Geneva için AUC:0,76, Wells için AUC:0,76, Geneva için AUC:0,57). Wells ve Modifiye Geneva yöntemlerinde eğri altında kalan alanın Geneva yöntemine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$).

Ayaktan başvuran hastaların ROC eğrisinde klinik olasılık skorlamalarının hepsinin cut off değerleri 5 olarak saptandı. Bu eşik değere göre ayaktan başvuran hastalarda Modifiye Geneva en yüksek sensitiviteye (%80), Wells skorlaması ise en yüksek spesifisiteye (%98) sahipti. Ayaktan başvuran hastalarda klinik olasılık skorlama yöntemlerinin ROC eğrileri karşılaştırıldığında Wells ve Modifiye Geneva skorlamalarında eğri altında kalan alanların Geneva skorlamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oldukları saptandı ($p<0,001$) (AUC değerleri; Wells:0.783, Modifiye Geneva:0.764, Geneva:0.586) (Tablo 43).

Yatan hastaların ROC eğrisinde klinik olasılık skorlamalarının hepsinin cut off değerleri 5 olarak saptandı. Bu eşik değere göre yatan hastalarda Wells en yüksek sensitiviteye (%80), Modifiye Geneva skorlaması ise en yüksek spesifisiteye (%71) sahipti. Yatan hastalarda klinik olasılık skorlama yöntemlerinin ROC eğrileri karşılaştırıldıklarında Modifiye Geneva skorlama yönteminde eğri altında kalan alan Wells ve Geneva skorlama yöntemine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,005$) (AUC değerleri; Modifiye Geneva:0,75, Wells:0.70, Geneva:0.54).

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre ayaktan başvuran hastalarda Wells ve Modifiye Geneva klinik olasılık skorlama yöntemi güvenilir olarak bulundu. Yatan hastalarda ise Modifiye Geneva skorlama yöntemi daha güvenilir olarak bulundu.

Krup ve ark. PTE şüphesi olan 605 yatan hastayı içeren çok merkezli çalışmalarında hastalar Wells dikotomize skorlamasına göre gruplandırılmıştır. 291 hastada klinik olasılık zayıf (≤ 4) olarak tespit edilmiş. Bu hastaların 60'ında D-dimer normal sınırlarda saptanmış. Normal D-dimer, zayıf klinik olasılık ile birlikte değerlendirildiğinde hastaların %10'unda PTE dışlanmış ve takiplerinde PTE gelişmediği gözlenmiştir. Sonuçlarına göre unlikely Wells

linik olasılık ile birlikte normal D-dimerin yatan hastalarda güvenle ekarte edebileceğini belirtmişlerdir (122).

Ten Wolde ve arkadaşlarının trikotomize Wells yöntemini kullanarak yaptıkları bir çalışmada 631 hastanın 95'inde (%15) düşük klinik olasılık ve normal D-dimer sonuçları (Tinaquant) ile pulmoner emboliyi ekarte etmişler ve takip eden 3 ayda bu olguların hiçbirinde tromboembolik olay gelişmediğini saptamışlar (123).

Van Belle ve ark. Dikotomize Wells yöntemini kullanarak yapmış oldukları bir çalışmada 3306 hastanın 1057'sinde (%32) zayıf olasılık ve normal D-dimer mevcutmuş. Bu hastaların 3 aylık takiplerinde 5 (%0,5) hastada VTE gelişmiş (81).

Öner ve ark. Hyers yöntemini kullanarak yaptıkları çalışmada yüksek klinik olasılık saptanan 70 olgunun prospektif analizinde, spiral BT ile kesin tanı alan hiçbir olguda turbidimetrik yöntemle çalışılan D-dimer değeri düşük bulunmamıştır. D-dimerin PTE tanısına olan katkısını %14, duyarlılığını %100 ve özgüllüğünü %50 olarak saptamışlar (124).

Christopher çalışma grubunun prospektif yaptıkları çok merkezli PTE şüphesi olan 3306 hastayı (%80 yatan hasta, %20 ayaktan hasta) içeren çalışmalarında Wells dikotomize yöntemini kullanarak hastaları kategorize etmişler. Zayıf olasılık olan 2206 hastada (%66.7) normal D-dimer saptanmış. Bu hastalardan 1028'i antikoagulan tedavi almamış ve daha sonra 5 hastada nonfatal VTE geliştiği saptanmış (126).

Wells ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise trikotomize yöntemde skor<2 olan düşük olasılık grubunda negatif D-dimer ile birlikteliğinde PTE oranı %1.5, dikotomize yöntemde ise <4 ve negatif D-dimer ile birlikteliğinde PTE oranı %2.2 olarak bulunmuş (80).

Bizim çalışmamızda CTPA ve V/Q sintigrafisi ile değerlendirilip PTE (-) saptanan kontrol grubundaki 65 hastanın 3 aylık takiplerinde sadece 2 hastada (%3) PTE geliştiği saptandı. Ancak trikotomize Wells skorlaması ile düşük klinik olasılık+normal D-dimer saptanarak PTE ekarte edilen ve görüntüleme yapılmayanların dosya verileri olmadığından çalışmamız bu hastaları içermemekteydi ve dolayısıyla bunların 3 aylık takipleri yapılamadı.

Kucher ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada PTE (+) ve PTE(-) hastalar komorbiditeler açısından karşılaştırıldığında PTE (+) hastalarda sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, DVT ve sağ kalpte trombus yüksek tespit edilmiş. PTE(-) hastalarda ise sol kalp yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı yüksek tespit edilmiş. Bu

komorbiditeler arasında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p=0,04$) (125). Bizim çalışmamızda ise sistemik hipertansiyon hem PTE (+) hem de PTE (-) hastalarda yüksek saptandı. PTE (+) ve PTE (-) gruplar arasında komorbidite karşılaştırılmasında KOAH PTE (-) hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$).

Sonuç olarak; Wells trikotomize, Geneva ve Modifiye Geneva klinik skorlamalarında orta klinik olasılık saptanan olgular hastaların yarısını içermekteydi. Dolayısıyla her üç klinik skorlama metodunda da düşük, orta ve yüksek klinik olasılık skorlamalarının çok anlamlı olmadığı gözlemlendi. Her üç klinik olasılık skorlamada da Wells dikotomizde olduğu gibi zayıf ve kuvvetli olasılık şeklinde bir ayırıma gidilmesi ve eşik değer olarak da her üç skorlamada 5 değerinin kullanılması en uygun ayırım olarak belirlendi.

Yatan hastalarda gerek klinik skorlamanın gerekse D-dimerin değerli olmadığı birçok çalışmada gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda yatan hastalarda Modifiye Genevanın 5 eşik değeri ile dikotomize olarak sınıflamasının daha duyarlı olduğu saptandı.

Ayaktan başvuran hastalarda ise 5 eşik değeri ile Modifiye Geneva ve Wells dikotomize sınıflamasının Genevaya göre daha duyarlı oldukları saptandı.

F. SONUÇLAR

- 1- Wells, Geneva ve Modifiye Geneva trikotomize skorlamaları yapıldığında yüksek olasılık grubunda PTE (+) saptanan hastaların yüzdesi sırasıyla %96, %73 ve %89 olarak saptandı. Bu Wells ve Modifiye Geneva skorlamalarının yeterli duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir.
- 2- Düşük olasılık grubunda ise PTE (+) saptanan hastaların yüzdeleri sırasıyla %42.5, %67 ve %32 olarak bulundu. Bu sonuç düşük klinik olasılığa rağmen olguların %32-67'sinde PTE saptanabileceğini göstermektedir. Yani tek başına düşük klinik olasılık ile PTE'nin ekarte edilmesi doğru bir yaklaşım olmamaktadır. Bu nedenle düşük klinik olasılık grubunda mutlaka D-dimer gibi ilave olarak dışlayıcı parametreler kullanılmadıkça PTE güvenle ekarte edilemez.
- 3- PTE (+) olgular Wells, Geneva ve Modifiye Geneva trikotomize sınıflamasına göre sırasıyla %12, %30 ve %7 oranında düşük klinik olasılığa sahip idi. Bu Geneva skorlaması hariç diğer iki skorlama sisteminde PTE (+) hastaların çok azının düşük klinik olasılığa sahip olduklarını göstermektedir.
- 4- PTE (-) olgular Wells, Geneva ve Modifiye Geneva trikotomize sınıflamasına göre sırasıyla %5, %14 ve %12 oranında yüksek klinik olasılığa sahip idi. PTE (-) olguların ancak %5 kadarında yüksek klinik olasılığa sahip Wells skorlamasının en düşük yanlış pozitifliği sahip olduğunu göstermektedir.
- 5- PTE (+) olguların Wells, Geneva ve Modifiye Geneva trikotomize sınıflamasına sırasıyla %43, %54 ve %52'si orta klinik olasılığa sahip idi. Buna benzer şekilde PTE (-) grupta orta olasılık saptana hasta yüzdeleri sırasıyla %58, %50 ve %53 olarak saptandı. Hem PTE (+) hem de PTE (-) olguların yaklaşık yarısı orta olasılığa sahipti. Bu durum orta olasılığa sahip olgularda PTE'nin güvenle dışlanamayacağını ya da tanısal olmayacağını düşündürmektedir.
- 6- Her üç klinik olasılık skorlamanın ROC eğrilerinde eşik değerleri 5 olarak saptandı. Bu eşik değere göre eğri altında kalan alanın en fazla Modifiye Geneva skorlamasında olduğu, daha sonra Wells'in yer aldığı, bu nedenle tanıya ulaşmada bu iki yöntemin Geneva'ya göre daha değerli olduğu belirlendi.
- 7- Yatan ve ayaktan başvuran hastaların ROC eğrilerinde her üç klinik skorlamanın eşik değerleri 5 olarak saptandı. Bu eşik değere göre ayaktan başvuran hastalarda, Wells ve Modifiye Geneva skorlamalarında eğri altında kalan alanların Geneva skorlamasına göre daha yüksek oldukları saptandı. Ayaktan başvuran hastalarda 5 eşik değerinde

Modifiye Geneva en yüksek sensitiviteye (%80), Wells skorlaması ise en yüksek spesifisiteye (%98) sahipti.

- 8- Yatan hastalarda ise 5 eşik değerine göre ROC eğrisinde Modifiye Geneva skorlamasında eğri altında kalan alan Wells ve Geneva skorlamasından daha yüksek saptandı. Yatan hastalarda Modifiye Geneva skorlaması en yüksek sensitiviteye (%75), Wells skorlaması ise en yüksek spesifisiteye (%99) sahipti.

G. ÖZET

Giriş: PTE; mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenabilir bir hastalıktır (42).

Amaç: Bizim bu çalışmamızda; pulmoner tromboembolizm tanısında kullanılan çeşitli klinik olasılık skorlama yöntemlerinin değerini, hem yatan hastalarda ve hem de acil servise başvuranlarda belirlemek ve bunları birbirleriyle kıyaslamayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada Şubat 2007- Ocak 2010 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil servisine veya göğüs hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran ve çeşitli kliniklerde yatan pulmoner tromboemboli şüphesi olan 207 hastanın PTE kayıt formları retrospektif olarak incelendi. Hastalar, yatan ve ayaktan hastalar şeklinde gruplandırıldı. Hastaların dosya verilerine dayanılarak Wells, Geneva ve Modifiye Geneva klinik olasılık skorlama yöntemleri ile puanlamaları yapıldı. Bu klinik olasılık skorlama yöntemleri arasında karşılaştırma yapıldı. Skorlama sistemlerinin ayırıcı eşik puanlarını bulmak için receiver operating characteristic (ROC) eğrileri kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programı ile yapıldı.

Bulgular: PTE (+) 145 hastanın 62'si (%43) bayan, 83'ü(%57) erkek; PTE (-) 62 hastanın 27'si (%43) bayan, 35'i (%56) erkekti. PTE (+) ve PTE (-) hastalarda en sık saptanan semptomlar nefes darlığı ve göğüs ağrısıydı. Nefes darlığı PTE (-) hastalarda, göğüs ağrısı PTE (+) hastalarda yüksek oranda saptandı ($p<0,001$). Homans belirtisi ve DVT bulguları, PTE (+) hasta grubunda PTE (-) hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,001$). DVT öyküsü; PTE (+) hasta grubunda PTE (-) hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,02$). Yatan ve ayaktan başvuran hasta yüzdeleri açısından PTE (+) ve PTE (-) hasta grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,14$). Skorlamaların tanıya ulaşmadaki ayırıcı (eşik değer) değerlerinin saptanması ve birbirleriyle karşılaştırılması için 'Receiver Operating Characteristic (ROC)' eğrileri oluşturuldu ve eğri altında kalan (AUC, Area under the Curve) alanlar değerlendirildi. Yatan ve ayaktan başvuran hastaların ROC eğrilerinde her üç klinik skorlamanın eşik değerleri 5 olarak saptandı. Ayaktan başvuran hastalarda klinik olasılık skorlama yöntemlerinin ROC eğrileri karşılaştırıldığında Wells ve Modifiye Geneva skorlamalarında eğri altında kalan alanların Geneva skorlamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oldukları saptandı ($p<0,001$) (AUC değerleri; Wells:0.78,

Geneva:0,59, Modifiye Geneva:0.76). Yatan hastalarda klinik olasılık skarlama yöntemlerinin ROC eğrileri karşılaştırıldığında ise Modifiye Geneva skarlama yönteminde eğri altında kalan alan Wells ve Geneva skarlama yöntemine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,005$) (AUC değerleri; Wells:0.70, Geneva:0.54, Modifiye Geneva:0,75).

Sonuç: Her üç klinik olasılık skarlamanın ROC eğrilerinde, eğri altında kalan alanın en fazla Modifiye Geneva skarlamasında olduğu, daha sonra Wells'in yer aldığı, bu nedenle tanıya ulaşmada bu iki yöntemin Geneva'ya göre daha değerli olduğu belirlendi.

SUMMARY

Introduction: Pulmonary embolism is a preventable disease that is sometime difficult to diagnosed, can be recurrent and has a high morbidity and mortality.

Aim: In this study, we aimed to detect and compare the values of various clinical probability scoring methods in diagnosis of pulmonary thromboembolism, both in inpatients and the patients who appealed to emergency department.

Materials and methods: In this study, registration forms of thromboembolism suspected 207 patients who were outpatients of Dicle University Medical Faculty Emergency Service and Chest Diseases Clinic and inpatients of various clinics were retrospectively analyzed between February 2007 - January 2010. Patients were separated as inpatients and outpatients into groups. Patients were scored by Wells, Geneva and Modified Geneva clinical probability scoring methods, according to their patient file datas. These clinical probability scoring methods were compared to each other. To find the differential threshold points of scoring systems, the Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were used. Statistical analysis was performed with SPSS 15.0 program.

Results: PTE (+) of 145 patients, 62 (43%) women, 83 (57%) male; PTE (-) of 62 patients 27 (43%) female and 35 (56%) were male. The most frequent symptom in PTE (+) and PTE (-) patients were shortness of breath and chest pain. Shortness of breath in PTE (-) patients and the chest pain in PTE (+) patients showed a high rate ($p < 0.001$). Homans symptoms and signs of DVT were determined significantly higher in PTE (+) patients than PTE (-) group ($p < 0.001$). DVT history were statistically determined significantly higher in PTE (+) patients than PTE (-) patient group ($p = 0.02$). When the PTE (+) and PTE (-) patient groups were compared in terms of percentage of inpatients and outpatients, no statistically difference was found ($p = 0.14$). To determine and compare the differential (threshold) values of scores towards diagnosis, Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were performed and the under curve (AUC, Area under the Curve) areas were assessed. In the ROC curve of inpatients and outpatients, the threshold values of all three scoring methods were determined as 5. When the ROC curves of clinical probability scoring methods were compared in outpatients, it was determined that, the undercurve areas of Wells and Modified Geneva scoring methods were significantly larger when statistically compared with Geneva scoring method ($p < 0.001$) (AUC values; Wells: 0.78, Geneva: 0.59, modified Geneva : 0.76). When the ROC curves of clinical probability scoring methods were compared in outpatients group, it was determined that, the undercurve areas of Modified Geneva scoring method was significantly higher when statistically compared with Wells and Geneva scoring methods ($p < 0.005$) (AUC values; Wells: 0.70, Geneva: 0.54, Modified Geneva: 0.75).

Conclusion: In the ROC curves of all three clinical probability scoring methods, it was seen that, the Modified Geneva scoring method has the largest undercurve area and secondly the Wells. So these two methods are determined more useful than Genova to reach the diagnosis.

I.KAYNAKLAR

- 1) Uresandia F, Blanquer J, Conget F. Guidelines for the Diagnosis, Treatment, and follow up of Pulmonary Embolism Arch Broncho/pneumol 2004;40:580-594.
- 2) Yung GL, Fedullo PF. Disorders of the pulmonary circulation Part IX; Pulmonary Thromboembolic Disease in: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, eds. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4th ed. Philadelphia: 2008;Vol 2:1423-1447
- 3) Harold IP, Mark AK ,Alfred PF, Pulmonary thromboembolic disease. In:Fishman AP(ed). Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. Ed: AP Fishman. Mc Graw Hill Newyork 1998; pp:1297-1329.
- 4) British Thoracic Society. Guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Thorax 2003;58:470-84.
- 5) Fenerty T. Fortnightly review. The diagnosis of pulmonary embolism. BMJ 1997;314:425-429.
- 6) Karabıyıkoglu G. Pulmoner tromboemboli. Numanoglu N (ed.). Klinik Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Ankara: Antıp A.S, 1997;ss:454-46
- 7) Altıntop L, Yardan T, Cander B et al. An increase of BNP levels in massive pulmonary embolism and the reduction in response to the acute treatment. Resuscitation 2005;65(2): 225-9.
- 8) Carson JL, Kelley MA, Duff A . The clinical Course of Pulmonary Embolism. N Engl Med 1992;326:1240-1245
- 9) Wicki J, Pergener TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score Arch Intern Med 2001;161:92-97.
- 10) Qanadli SD, Hajjam M, Mesurolle B, et al. Pulmonary embolism detection: Prospective evaluation of dual- section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. Radiology 2000;217: 447-455.

- 11) Iliçin S, Biberoglu K, Suleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. Güneş kitabevi, İstanbul 2003;2:815-22.
- 12) Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82: 610-9
- 13) Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et all. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002;162:1182-9
- 14) Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et all. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism; A 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158:585-93
- 15) Dalen JE, Alpert JS. Naturel history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17:259-70
- 16) Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et all. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest* 2007;131:517-23
- 17) British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-84
- 18) Cushman M, Tsai AW, White RH, et all. Deep vein thrombosis and pulmonry embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117;19-25
- 19) Hron G, Kollars M, Binder BR, et all. Identification of patients al low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA* 2006;296:397-402
- 20) Angelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et all. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin optimal duration Italian trial investigators. *N Engl J Med* 2001;345:165-9
- 21) Uresandi F, Blanguer J, Conget F, et all. Guidlines fort he diagnosis, treatment, and follow up of Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2004;40:580-94

- 22) Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica* 2007; 92: 199-205
- 23) Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007; 44: 62-9
- 24) Shrivastava S, Ridker PM, Glynn RJ, et al. D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4:1208-14
- 25) Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. 2003; 290: 1071-4
- 26) Mitchell RN, Contran RS. Hemodynamic disorders, thrombosis, and shock. In: Contran RS, ed. *Robins pathologic basis of disease*. 6 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999; 13-130
- 27) Isıksoy S. Normal Hemostazis ve Venöz Trombüs Oluşumu. İçinde: Metintas M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskisehir, ASD Toraks Yayınları, 2001; ss: 43-63.
- 28) Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-8
- 29) Kraaijenhagen RA, Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, Büller HR. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000; 83:5-9.
- 30) Lowe GD. Factor IX and thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 115:507-13.
- 31) Becattini C, Agnelli G. Pathogenesis of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8:360-4.
- 32) Riedel M. Pulmonary embolic disease. In: Jonh Gibson G (ed): *Respiratory Medicine Textbook*, 3th edition 2003:1712-1758.

- 33) Palevsky HI, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary Tromboembolic disease. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman AJ, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, eds. Fishman's pulmonary disease and disorders, vol 1. 3 ed. New York: McGraw-Hill, 1998;1297-1331.
- 34) Task force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2000; 21:1301-1336.
- 35) Eliot CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. Chest 1992; 101:163-171.
- 36) Santolucando A, Prediletto R, Fornai E, Formichi B, et al. Mechanisms of hypoxemia and hypocapnia in pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med.1995;152(1):336-47.
- 37) Mainer G, Castaing Y, Guenard H. Determinants of hypoxemia during the acute phase of pulmonary embolism in humans. Am Rev Respir Dis 1985; 132:332-338.
- 38) D'Alonzo GE, Bower JS, Dehart P, et al. The mechanism of abnormal gas exchange in acute massive pulmonary embolism. Am Rev Respir Dis 1983; 128:170-172.
- 39) Naeije R, Leeman M. Physiopathology of pulmonary arterial hypertension and gas exchange in acute pulmonary embolism. Rev Mal Respir. 1999;16:877-84.
- 40) Abakay Ö, Topçu F, Abakay A, Akyıldız L, Yıldız T. Kliniğimizde 2000-2005 yılları arasında yatırılan pulmoner tromboemboli tanılı hastaların retrospektif değerlendirilmesi. Akciğer Arşivi 2007;8:127-33
- 41) Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute Pulmonary Embolism: Epidemiology, Pathophysiology and Diagnosis. Circulation 2003; 108: 2726-9
- 42) Arseven O, Sevinç C, Alataş F et al. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Dergisi 2009;10:7-37
- 43) White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003; 107: 14-18
- 44) Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factor for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. Arch Intern Med 2002; 162: 1245-8

- 45) Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36
- 46) Kolsuz M. Venöz trombüs ve tromboemboli risk faktörleri. In: Metintas M, ed. *Pulmoner Tromboemboli*, Eskisehir: ASD Toraks,2001; s:21-41
- 47) Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037-52.
- 48) Prandoni P, Cate JW. Epidemiology, risk factors, and natural history of venous thromboembolism. In: Oudkerk Meds. *Pulmonary embolism*. Edinburg: Blackwell Science
- 49) Reistma PH, Berardi F, Doig RG, et al. Protein C deficiency; a database of mutations, 1995 update. *Thromb Res* 1995;77:1-4
- 50) Bertina RM. Molecular risk factors for thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 82: 601-609.
- 51) 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
- 52) Dahlback B. Inherited thrombophilia; resistance to activated protein C as a pathogenetic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995;85:607-674
- 53) Goodnight SH, Griffin JH. Hereditary Thrombophilia. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology*. 6th Edition. McGraw-Hill, 2001; pp: 1551-1581.
- 54) Deitcher SR, Rodgers GM. Thrombosis and antithrombotic therapy. In: Wintrobe's *Clinical Hematology*, Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al (eds), Lippincott Williams Wilkins, 11 edition, Philadelphia 2004; pp: 1713-1758.
- 55) Nguyen A. Prothrombin G20210A polymorphism and thrombophilia. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 595-604
- 56) Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variations in the 3' untranslated region of prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-3703

- 57) Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: Epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114: 28-32
- 58) Atasay B, Arsan S, Gunlemez A, et al. Factor V Leiden mutation and prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonates and adults: a study in a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 627-34
- 59) Okumus G, Kıyan E, Arseven O, et al. Hereditary thrombophilic risk factors and venous thromboembolism in İstanbul, Turkey: The role in different clinical manifestations of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemostasis* 2008; 14: 168-73
- 60) Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome *N Engl J Med* 2002; 346: 752-63.
- 61) Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia. *Arch Intern Med* 2006; 166: 729-36.
- 62) Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003; 89: 493-8
- 63) Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005; 118: 978-80
- 64) Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2005; 3: 1187-94
- 65) Darze ES, Latado AL, Guimaraes AG, et al. Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest* 2005; 128: 2576-80
- 66) Alikhan R, Cohen S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness. *Arch Intern Med* 2004; 164: 963-8
- 67) Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective case-control study. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 810-6

- 68) Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. Crit Care Med 2005; 33: (10 suppl) S294-S300
- 69) Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk venous thrombosis. JAMA 2004; 292: 1573-80
- 70) Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. Gend Med 2005; 2 (suppl A): 18-27
- 71) Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. Arch Intern Med 2006; 166: 458-64
- 72) Kooij JD, van der Zant FM, van Beek EJ, Reekers JA. Pulmonary embolism in deep venous thrombosis of the upper extremity: More often in catheter-related thrombosis. Neth J Med 1997; 50: 238-42
- 73) Frizzelli R, Tortelli O, Di Comite V, et al. Deep venous thrombosis of the neck and pulmonary embolism in patients with a centralvenous catheter admitted to cardiac rehabilitation after cardiac surgery: a prospective study of 815 patients. Intern Emerg Med 2008; 3: 325-30
- 74) Arseven O. Pulmoner tromboemboli'de klinik ve laboratuvar bulguları, tanı yaklaşımı. Metintaş M, (ed). Pulmoner Tromboemboli. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları, 2001: 95-110.
- 75) Fedullo PF, Morris TA. Pulmonary Thromboembolism Chapter 48. In: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 4th ed. 2005; Vol 1:1425-58
- 76) Arseven O. Venöz Tromboembolizm. Türk Toraks Derneği 6.Kıs Okulu Kitabı 2007; s:156-174.
- 77) Erkan Levent. Pulmoner Tromboembolizm Özel Sayısı. Ed. Numan Numanoglu. Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları. Vol:1, No:3, Aralık 2003
- 78) Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia Part I. Thromb Haemoast 1996; 76: 651-652
- 79) Miniati M, Pistolei 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.

- 80) 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: 416-420.
- 81) Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of Managing Suspected Pulmonary Embolism Using an Algorithm Combining Clinical Probability, D-dimer Testing, and Computed Tomography. *JAMA* 2006;295: 172-179
- 82) Perrier A, Miron MJ, Desmarais S et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower limb venous compression ultrasonography? *Arch Int Med* 2000;160:512-6.
- 83) Kıratlı Pınar Özgen, *Türk Toraks dergisi* 2007; 8:041-046
- 84) Hull RD, Raskob GE, Coates G et al. A new noninvasive management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1989;149:2549-55.
- 85) Miniati M, Prediletto R, Formichi B et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864–871.
- 86) 86) Hyers TM. Venous thromboembolism. State of art. *Am.J Respir Crit Care Med* 1999;159:1-14.
- 87) 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.
- 88) Ozkan R. Tanıda Konvansiyonel Radyoloji, Tomografi, Manyetik Rezonans. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları, 2001:110-119.
- 89) Elliot CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmoary Embolism Registry. *Chest* 2000; 118:33-8.
- 90) Söhne M, Wolde M, Büller HR, et al. Biomarkers in Pulmonary Embolism. *Current Opinion in Cardiology* 2004,19:558-562.

- 91) Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M et al. Association Between Thrombolytic Treatment and the Prognosis of Hemodynamically Stable Patients with Major Pulmonary Embolism: Results of a Multicenter Registry. *Circulation* 1997; 96:882-888.
- 92) Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, Rosset A, Turck N, Sanchez JC. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. *Thromb Res* 2007; 10: 1-8.
- 93) Stefano G, Iacopo O, Flippo P, et al. Short Term Clinical Outcome of Patients with Acute Pulmonary Embolism, Normal Blood Pressure, and Echocardiographic Right Ventricular Dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817-22
- 94) Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2008) 29, 2276-2315
- 95) Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R et al. D-dimer for the Exclusion of Acute Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: a Systematic Review. *Ann Intern Med* 2004;140:589–602.
- 96) James H. Thrall, Harvey A Ziesmann. *Nuclear Medicine: Requisites*. London: Mosby 2002 2.th ed.145-167.
- 97) 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: 2753-2759.
- 98) Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med* 1995; 36: 2380-7.
- 99) Arseven O. Venöz tromboembolizm. Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kutoğlu M (editörler). *Travma*. İstanbul: Medikal Yayıncılık, 2005; 24: 1339-42
- 100) Lorut C, Ghossains M, Horellou MH, Achkar A, Fretault J, Laaban JP. A noninvasive diagnostic strategy including spiral computed tomography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care* 2000; 162: 1413-8.

- 101) Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multi-detector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-27
- 102) Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary tromboembolism: should spinal computed tomography replace the ventilation perfusion scan. *Clin Chest Med* 2003; 24: 29-38
- 103) Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1044-9
- 104) Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128:243-5
- 105) Gupta A, Frazer CK, Ferguson MJ, et al. Acute Pulmonary Embolism: Diagnosis with MR- Angiography *Radiology* 1999; 210:353-359.
- 106) Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and Validity of Pulmonary Angiography in Acute Pulmonary Embolism. *Circulation* 1992;85:462-468.
- 107) Kaya T. Pulmoner Tromboemboli Tanısında Anjiyografi. Metintaş M, (ed). Pulmoner Tromboemboli. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları,2001:129-135.
- 108) Beccatini C, Vedovati MC, Angelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta analysis. *Circulation* 2007; 116: 427-33
- 109) Cavallazi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Medicine* 2008; 34: 2147-56
- 110) Kruger S, Graf J, Merx MW, et al. Brain Natriuretic Peptide Predicts Right Heart Failure in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Am Heart J* 2004;147:60-65.
- 111) Kruip MJHA, Leclercq MGL, van der Heul C, et al. Diagnostic Strategies for Excluding Pulmonary Embolism in Clinical Outcome Studies. A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2003; 138: 941-51.
- 112) Hatipoğlu ON, Uçan ES, Karlıkaya C ve ark. Akut pulmoner embolide klinik ve laboratuvar bulgular. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1995; 12: 187-9

- 113) Demirtaş Ş, Köktürk N, Oğuzülgen İK, Ekim N. Pulmoner embolizm ile ilişkili etyolojik faktörler ve cerrahi girişim tipleri. Toraks Derneği 9. Yıllık Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı, s.17, Antalya,2006
- 114) Gülcü A, Akkoçlu A, Yılmaz E ve ark. Pulmoner emboli tanısında klinik olasılıkların bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi bulguları ile karşılaştırılması. Tuberk Toraks 2007; 55: 174-81
- 115) Chagnon I, Bounameaux H, Aujesky D, et al. Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. Am J Med 2002;113:269-75
- 116) Ulukavak Çiftçi T, Köktürk N, Demir N ve ark. Pulmoner emboli kuşkusu olan hastalarda üç farklı klinik olasılık yönteminin karşılaştırılması. Tuberk Toraks 2005;53:252-8
- 117) Boyacı H, Yıldız F, Başığit İ, Pala A. Pulmoner emboli tanısında klinik skorlama yöntemlerinin yeri. Solunum Hstalıkları 2006; 17:111-115
- 118) Berk S, Erdoğan Tamer Ö ve ark. Pulmoner tromboemboli tanısında iki farklı klinik skorlama yönteminin karşılaştırılması
- 119) Çalışır C, Yavaş US, Özkan IR et al. Performance of the Wells and Revized Geneva scores for predicting pulmonary embolism. European journal of emergency medicine 2009 Feb;16(1);49-52
- 120) Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med 1998, 129:997-1005
- 121) Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O,Aujesky D, Bounameaux H, et al.Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the Revised Geneva score. Ann Intern Med 2006; 144:165-171
- 122) Kruip MJHA, Söhne M, Nijkeuter M, et al. A Simple Diagnostic Strategy in Hospitalized Patients with Clinically Suspected Pulmonary Embolism. J Intern Med. 2006;260:459-466.
- 123) Ten Wolde M, Hagen PJ, Macgillavry MR, Pollen IJ, Mairuhu AT, Koopman MM, et al. Non-invasive Diagnostic Work-Up of Patients with Clinically Suspected Pulmonary Embolism; Results of a Management Study. J Thromb Haemost 2004;2(7):1110– 7.

124) Öner F, Topu Z, Çelik G ve ark. Pulmoner tromboemboli açısından klinik kuşku düzeyi yüksek olgularda invaziv olmayan yöntemlere dayalı algoritmanın tanısal değeri. Toraks Dergisi 2004; 5:26-31

125) Kucher N, Kohler HP, Dornhofer T et al. Accuracy of D-dimer/fibrinogen Ratio to Predict Pulmonary Embolism: a Prospective Diagnostic Study. J Thromb Hemost 2003;1:708-713.

126) Huisman MV et al (Writing Group for the Christopher Study Investigators). Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. JAMA, 2006;295(2):172-79