



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PULMONER TROMBOEMBOLİDE
METHEMOGLOBİN VE KARBOKSİHEMOGLOBİN
DÜZEYLERİNİN TANI VE PROGNOZDAKİ ÖNEMİ
VE YERİ

Dr.Fatih ÜZER

UZMANLIK TEZİ

2017-ANTALYA



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PULMONER TROMBOEMBOLİDE
METHEMOGLOBİN VE KARBOKSİHEMOGLOBİN
DÜZEYLERİNİN TANI VE PROGNOZDAKİ ÖNEMİ
VE YERİ**

Dr.Fatih ÜZER

UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ömer ÖZBUDAK**

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2017-ANTALYA

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren; sabrını, çalışma azmini ve bilimselliğini örnek aldığım, her türlü desteği ve yardımı ile zor zamanlarımda yanımda olan, bu tezin hazırlanmasında büyük emeği olan, saygıdeğer danışman hocam Prof.Dr.Ömer ÖZBUDAK'a,

Asistanlığımın ilk günlerinden itibaren, hoşgörülü ve anaç kişiliği ile bitmez sabrı ve en önemlisi insani değerlere taviz vermeden hastalara bilimsel açıdan yaklaşması ile bundan sonraki hayatımda hiç unutmayacağım değerli hocam Prof.Dr.A.Candan ÖĞÜŞ'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca gerek sorunlara pratik yaklaşımı, gerek bilimsel çalışmalara teşvik etmesinden ötürü kendisiyle çalışmaktan büyük zevk duyduğum sayın hocam Prof.Dr.Aykut ÇİLLİ'ye,

Kısa bir süre önce emekli olan ancak sakın kişiliği ve güleryüzlü tavırlarıyla içimizi ısıtan, ilk bilimsel yayınlama fırsatı veren sayın hocam Prof.Dr.Tülay ÖZDEMİR'e

Bu zorlu süreçte beraber çalışmaktan keyif aldığım başta Uzm.Dr.Hatice DEDE ve Dr.Başak İlke Şahin olmak üzere diğer tüm çalışma arkadaşlarıma,

Tezimin istatistik kısmını hazırlamamda büyük yardımı olan Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan arkadaşım Dr.Başak GÖKTAŞ'a

Eğitim ve öğrenim hayatım boyunca bu noktaya gelene kadar beni her zaman destekleyen anne ve babama, zor günlerde yanımda olan dayım Serdar ve biricik teyzem Hülya'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi ve minnettarlığımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar ve Simgeler Dizini	iii
Şekiller Dizini	vii
Çizelgeler Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tanım	4
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Risk Faktörleri	5
2.4. Patogenezi	9
2.5. Klinik Özellikler	10
2.5.1. Semptom ve Bulgular	10
2.5.2. Klinik Olasılık Skorlamaları	14
2.6. Tanı Yöntemleri	16
2.6.1. Akciğer Grafisi	19
2.6.2. Elektrokardiyogram	20
2.6.3. Alt Ekstremité Doppler Ultrasonografisi	21
2.6.4. Ekokardiyografi	22
2.6.5. Çoklu Kesitli Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi	23
2.6.6. Ventilasyon- Perfüzyon Sintigrafisi	24
2.6.7. Pulmoner Anjiyografi	25
2.6.8. Manyetik Rezonans Anjiyografi	26
2.6.9. Biyokimya	27
2.6.10. D-dimer	27
2.6.11. Kardiyak Troponinler	28
2.6.12. Natriüretik Peptitler	28
2.6.13. Arteriyel Kan gazı	29
2.7. Karboksihemoglobin	30
2.8. Methemoglobin	32
2.9. Tedavi	33

2.9.1. Genel Tedavi Yaklaşımı	33
2.9.2. Prognostik Değerlendirme	34
2.9.3. Erken Taburculuk ve Evde Tedavi	36
2.9.4. Genel Destek Tedavisi	36
2.9.5. Antikoagülan Tedavi	38
2.9.5.1. Standart Heparin	39
2.9.5.2. Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin	41
2.9.5.3. Fondaparinux	42
2.9.5.4. K Vitamini Antagonistleri	43
2.9.5.5. Yeni Oral Antikoagülanlar	45
2.9.5.6. Antikoagülasyon Tedavi Süresi	49
2.9.6. Trombolitik Tedavi	49
2.9.6.1. Kontrindikasyonlar	53
2.9.6.2. Kanama	54
2.9.6.3. Azaltılmış Doz rt-TPA Uygulaması	55
2.9.7. Pulmoner Embolektomi	55
2.9.8. Vena Kava İnferior Filtresi	56
3. GEREÇ ve YÖNTEM	57
3.1. Araştırmanın Şekli	57
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Tarih	57
3.3. Evren ve Örneklem	57
3.4. Araştırmanın Veri Toplanma Aşaması	58
3.5. Verilerin Değerlendirilmesi	58
3.6. Araştırmanın Etik İlkeleri	59
4. BULGULAR	60
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	81
7. ÖZET	82
8. ABSTRACT	84
9. KAYNAKLAR	86

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABTA	Akciğer Bilgisayarlı Toraks Anjiyografi
AKG	Arteriyel Kan Gazı
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
aPTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
BNP	Beyin Natriüretik Peptit
BT	Bilgisayarlı Tomografi
cTNT	Kardiyak Troponin
CO	Karbonmonoksit
COHB	Karboksihemoglobin
ÇKBT	Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	Derin Ven Trombozu
ESC	European Society of Cardiology

EKO	Ekokardiyografi
EKG	Elektrokardiyografi
FVL	Faktör V Leiden
HB	Hemoglobin
HIT	Heparin Induced Trombositopeni
INR	International Normalized Ratio
IV	İntravenöz
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KUS	Kompresyon Ultrasonografi
KVA	K Vitamini Antagonisti
LDH	Laktat Dehidrogenaz
METHB	Methemoglobin
MRA	Manyetik Rezonans Anjiyografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NO	Nitrik Oksit
PaO2	Parsiyel Oksijen Basıncı

PCO2	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PE	Pulmoner Emboli
PESİ	Pulmonary Embolism Severity Index
PERC	Pulmonary Embolism Rule Out Criteria
PIOPED	Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
PTE	Pulmoner Tromboemboli
PT	Protrombin Zamani
Rt-PA	Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü
SC	Subkutanöz
SH	Standart Heparin
SK	Streptokinaz
sPESİ	simple Pulmonary Embolism Severity Index
TNFα	Tümör Nekroz Alfa
UFH	Unfraksiyone Heparin
UK	Ürokinaz
USG	Ultrasonografi

V/Q Ventilasyon / Perfüzyon

VTE Venöz Tromboemboli

VKİ Vücut Kitle İndeksi

YOAK Yeni Oral Antikoagülan



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda BT öncelikli tanısal yaklaşım	18
2.2. Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda V/Q öncelikli tanısal yaklaşım	18
2.3. Masif pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması	19
4.1. Hastaların PTE tanısını aldığı servis veya poliklinik dağılımı	60
4.2. Komorbiditelerin dağılımı	61
4.3. Yaş Ortalamaları	62
4.4. PTE tanısı almış olan hastaların klinik dağılımı	62
4.5. Cinsiyet ile PTE arasındaki ilişki	64
4.6. Cinsiyet ile PTE arasındaki ilişki	66
4.7. MetHB ve PESİ korelasyonu	67
4.8. MetHb ile Troponin korelasyonu	68
4.9. MetHb ile D-dimer korelasyonu	68
4.10. MetHb ile Wells korelasyonu	69
4.11. COHb ve D-dimer korelasyonu	69
4.12. COHb ve Wells korelasyonu	70
4.13. COHb ve PESİ korelasyonu	70
4.14. COHb ve Troponin korelasyonu	71
4.15. PTE tanısı almış olan hastalarda EKG ve DVT sonuçları	71

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.1. VTE Risk Faktörleri	6
2.2. PTE ayırıcı tanısı	11
2.3. Pulmoner tromboembolizmde semptom ve klinik bulgular	13
2.4. Wells (Kanada) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması	15
2.5. Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması	15
2.6. PTE’de akciğer grafisi bulguları	20
2.7. PTE’de EKG bulguları	21
2.8. PTE’de ekokardiyografi bulguları	23
2.9. Orijinal ve başitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI)	35
2.10. Vücut ağırlığına göre SH uygulaması	40
2.11. Heparin tedavisinin kontraindikasyonları	40
2.12. DMAH ve fondaparinuxs tedavi dozları	42
2.13. Varfarin ile etkileşen besinler	44
2.14. Varfarin ile etkileşen ilaçlar	44
2.15. YOAK farmakolojik özellikler	46
2.16. Venöz tromboembolizmde trombolitik tedavi	53
2.17. Trombolitik tedavi kesin ve göreceli kontraindikasyonları	54
4.1. Tüm olguların sosyodemografik ve klinik özellikleri	61
4.2. Tüm olguların temel klinik ve laboratuvar özellikleri	63
4.3. Tüm olguların cinsiyete göre 60 yaşından genç ve yaşlı olma durumu	64
4.4. PTE tanısının Sosyodemografik özellikleri	64

4.5.	Her iki grup arasında hemogram ve biyokimya sonuçlarının istatistiği	65
4.6.	Her iki grupta kan gazı parametlerinin karşılaştırılması	65
4.7.	Her iki grupta EKO sonuçlarının karşılaştırılması	66
4.8.	Her iki grupta Klinik Olasılık ve Risk Skorlarının karşılaştırılması	66
4.9.	PTE tanısı almış hastaların alt grup analizi	67
4.10.	Lojistik Regresyon	72
4.11.	Yaşayan ve ölen hastaların karşılaştırılması	72



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner Tromboemboli (PTE), pulmoner arter ya da onun dallarının vücudun başka yerinden kaynaklanan bir materyal (trombüs, tümör, hava veya yağ) ile tıkanması şeklinde tanımlanabilir (1-7).

PTE, göğüs hastalıkları pratiğinde sık karşılaşılan ve tanıdan sonraki ilk üç aylık süreçte ortalama %10-15 oranında mortal seyredebilen bir hastalıktır (8-9). Venöz Tromboembolizmin (VTE) yıllık ortalama insidansı 10-270/100.000 arasındadır (1-3,5-7,10-18). Hastane ölümlerinin en sık nedenlerinden biridir (5,19). PE için kazanılmış ve kalıcı (genetik) çok fazla risk faktörü vardır (1-7, 11-18). Tanısal testlerin özellikle BT'nin artışı ile birlikte acil servislerde daha sık karşılaşılan pulmoner embolinin, tanı ve tedavi süreci hastanın kliniğine bağlı olarak değişmektedir. Mortalitenin ve morbiditenin azaltılması bununla birlikte acil servis ve göğüs hastalıkları servislerinde yatış süreleri, maliyetleri hesap edildiğinde daha düşük riskli hastaların erken taburculuk ve ayaktan tedavilerinin planlanması gerekmektedir. Akut pulmoner emboli tanısı ile takip edilen hastalar da şok veya hipotansiyon ya da sağ ventrikül disfonksiyonu, kardiyak hasar belirteçlerin pozitifliği erken dönem mortalite riskini arttırmıştır (8,20). Bu hasta grubuna heparin tedavisinden daha agresif olan bir tedavi uygulamak gerekmektedir. Bunun aksine, normotansif hasta grubu içinde daha agresif bir tedavi ihtiyacı tartışma konusudur. PESI ile risk sınıflandırılması yapılmış, Ekokardiyografi (EKO) ile sağ ventrikül disfonksiyonu değerlendirilerek, kardiyak hasar belirteçleri kullanılarak; normotansif hasta grubu orta - yüksek risk, düşük - orta risk ve düşük risk olarak sınıflandırılmıştır (7). Bu sınıflandırma ile erken mortalite riskini öngörülmesi ve buna uygun tedavi protokolleri hedeflenmiştir. Ancak, ekokardiyografi acil servis ortamında 24 saat boyunca yapılabilme sorunları, teknik zorluklar, sağ ventrikül disfonksiyonu kriterleri hakkında bazı anlaşmazlıklar olması hasta yönetimini zorlaştırabilmektedir.

PE'de kesin tanı koydurucu bir laboratuvar belirteci yoktur. Bu nedenle çalışmalar ideal bir tanı koydurucu bir belirteç üzerine yoğunlaşmaktadır. İdeal prognostik ve tanısal markerlar kolay çalışılmalı ve kolay değerlendirilebilir olması gerekmektedir. Karboksihemoglobin (COHb) ve

methemoglobin(MetHb) kan gazında kolayca ulaşılabilen ve ölçülebilen değerlerdir.

Karbonmonoksit (CO) renksiz, kokusuz bir gaz olup hemoglobin (Hb) molekülünde oksijenin bağlandığı aynı noktaya bağlanır ve bundan dolayı oksijeni hemoglobinden ayırabilir (21). Bu şekilde kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltır. Bütün insanların kanında bir miktar CO ile bağlı Hb bulunmaktadır. Ekshale CO artışı astım, bronşiektazi ve üst solunum yolu enfeksiyonu gibi inflamatuvar akciğer hastalıklarında artış göstermektedir (22). Çalışmalarda COHb miktarının akut iskemik hastalıkların ciddiyetiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (23). Endojen karbonmonoksit üretimi 20. asır ortalarından beri bilinmektedir. Bundan 100 yıl önce kadar Claude Bernard hemoglobine afinitesi yüksek olan CO zehirlenmesini bildirmiştir (24). COHb düzeylerinde artış içinde PTE'nin de bulunduğu bazı kritik hastalıklarda bildirilmiştir (22-28).

Karbonmonoksit endojen olarak hemoksijenaz enzim grubu tarafından üretilir. Hemoksijenaz enzimi sitokinler ve nitrik oksit tarafından stimüle edilir. Hemoglobin katabolizmasında hemoksijenaz- 1, hemoksijenaz -2 ve hemoksijenaz- 3 olmak üzere 3 enzim rol oynar (22,25,28,29). Hemoksijenaz enzimi vücutta en çok sırasıyla dalak, kemik iliği, beyin, karaciğer, böbrek ve akciğerlerde bulunmaktadır. Hemoksijenaz- 1 (HO-1) ; biyokimyasal veya biyofiziksel stresle indüklenebilir ve enzimin yaygın olarak bulunan izoformudur. Vasküler endotel, düz kas hücresi, dalak ve karaciğerde yoğun olarak bulunur. HO-1, stress proteini HSP-32 olarak da bilinir (30). HO-1'in bilinen uyaranları arasında hem, hem derivativleri, ısı şoku, ağır metaller, Nitrik Oksit (NO), NO donörleri, okside lipidler, hiperoksi, oksidatif stres, sitokinler, shear stres, şiddetli ışık, glikoz yoksunluğu sayılabilir. HO-1'in artışı, oksidatif stresin genel indikatörü olduğunun göstergesidir (29).

PTE'nin damar yatağını tıkaması ile birlikte önce ölü boşluk ventilasyonu, ardından histamin serotonin gibi mediatörlerin salınımına bağlı olarak terminal bronşiyollerde bronkokonstrüksiyon, ventilasyon-perfüzyon (V/Q) dengesizliği, difüzyon azalması ve şant sonucu hipoksemi gelişir. Hipoksemi HO-1

aktivasyonuna neden olur (28-29). HO-1 karbonmonoksit üretiminin artışına neden olur ve sonuç olarak endojen karboksihemoglobin oluşur.

Hemoglobinin oksijene reversibl bağlanması ve dokulara oksijen taşıyabilmesi için, hem demirinin ferroz (Fe^{2+}) durumda tutulması gereklidir. Ferri (Fe^{3+}) şeklinde, okside demir atomu taşıyan ve oksijen taşıma kapasitesinden yoksun hemoglobine Methemoglobin (MetHb) denilmektedir. Normal sağlıklı insanlarda methemoglobin düzeyi total hemoglobinin %1-2'si kadardır (31-33). Methemoglobinemide, hemoglobinin oksidasyona uğramayan kısmının oksijene yüksek affinite göstermesi ve ek olarak MetHb molekülünün oksijen taşıma yeteneğinin bozuk olması nedeniyle doku oksijenizasyonu bozulur (34). Sepsis, gastrointestinal enfeksiyonlar ve orak hücreli anemilerde görülen ağırlı krizler gibi bazı medikal durumlarda, toksik ilaçlar ve kimyasal maddeler ile temas sonrasında MetHb oluşabilir, ancak hücre içi MetHb indirgeyici sistem olan sitokrom- b5 MetHb redüktaz enzim sistemi tarafından konsantrasyonu %1'nin altına indirilir (35). En sık görülen methemoglobinemi nedeni, okside edici kimyasallara maruz kalmadır (36). İnhal NO genellikle ARDS hastalarında arteriyel oksijenasyonu düzeltmek için kullanılmaktadır. Bir çalışmada iNO geri çekilen hastalarda paralel olarak MetHb ve COHb değerlerinin düştüğü gözlenmiştir (37-40). Dolayısıyla NO miktarının artması MetHb ve COHb miktarlarında artışa neden olabilmektedir. NO aktivasyonun olduğu sepsis ve septik şok gibi klinik durumlarda dolaşıma salınan büyük miktarda NO MetHb oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (41). Bu bağlamda sepsis tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada artmış MetHb düzeyinin sepsisin ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanısıra hipoksi ve oksidatif stresin MetHb oluşumunu arttırdığı bilinmektedir. PTE nedeniyle meydana gelen NOS aktivasyonu, hipoksemi ve oksidatif stres endojen olarak meth artışına neden olabilir. Kakavas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PTE tanılı hastalarda artmış MetHb düzeyinin PTE ciddiyetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (28).

Merkezimizde PTE nedeniyle tetkik edilmiş olan hastalarda COHb ve MetHb düzeylerinin PTE tanısına ve prognozuna katkısının olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Pulmoner tromboemboli (PTE), pulmoner arter ya da onun dallarının vücudun başka yerinden kaynaklanan bir materyal (trombüs, tümör, hava veya yağ) ile tıkanması şeklinde tanımlanabilir. PTE, ilk kez 1819 yılında Laennec tarafından pulmoner apopleksi olarak tanımlanmış olup 1846'da von Virchow venöz tromboz ile PTE ilişkisini açıklamış ve 'emboli' terimini kullanmıştır.

Sıklıkla popliteal ven ve üstündeki derin venlerde görülen trombüslerden kopan parçalar ile oluşması nedeni ile PE derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonu olarak görülmektedir (1-3). Bu iki olayın birlikteliği de Venöz Tromboemboli (VTE) olarak adlandırılmaktadır.

PTE tanısının konması güçtür ve özgül bir klinik Çizelge ile ortaya çıkmadığı için gözden kaçabilir. Buna karşılık, erken tedavinin son derece etkili olması nedeniyle, erken tanı konması çok önemlidir. PTE sık karşılaşılan, kötü prognozlu ve farklı klinik bulgular ile karşımıza çıkabilen bir hastalıktır.

2.2. Epidemiyoloji

Venöz tromboembolizmin (VTE) yıllık ortalama insidansı 10-270/100.000 arasındadır (1-9). VTE'nin tanısındaki zorluklar, yalnızca hastanede yatan hastaların incelenmesi, yalnızca yaşlı hastaların incelenmesi, sık otopsi yapılamaması veya otopsi sonuçlarının insidans rakamlarına dahil edilmemesi gibi durumlar nedeniyle gerçek insidans bilinmemektedir (3). PTE insidansının gelişmiş ülkelerde yüksek olduğu gösterilmiştir. Bunun nedenin de gelişmiş tanı yöntemlerine bağlı olabileceği düşünülmektedir (10-11).

PTE insidansının yaşla birlikte arttığı ve 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre 7-10 kat arttığı gösterilmiştir (5,12-13) . Üreme çağındaki kadınlarda ve yaşlı erkeklerde daha sık rastlandığına dair bulgular mevcutken, genel olarak her iki cinsiyette eşit görülmektedir (5-6,11,13).

VTE sadece ABD'de yılda tahmini 300.000-600.000 hastaneye yatış ile en önemli morbidite nedenidir (4,15-16). Bazı çalışmalarda hastaların dörtte birinin ani ölüm ile karşı karşıya kaldığı gösterilmiştir (3,17). Pulmoner Emboli (PE)'nin

tüm hastane ölümlerinin % 5-15'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kardiyovasküler ölümlerin 3. en sık nedenini oluştururken, cerrahi sonrasında hasta ölümlerinin en sık nedenidir (3,5-6,9,18). Dünya genelinde rutin otopsi yapılamadığı için PE'ye bağlı mortalite sıklığı hakkında kesin rakamlar verilememekle beraber 2004 yılında Avrupa Birliği ülkelerinde yapılan bir çalışmada yılda 530,000 ölüme neden olduğu söylenmektedir (4). İki bin üç yüz seksen sekiz otopsi serisini içeren bir retrospektif çalışmada hastane ölümlerinin %10'unun PTE'ye bağlı olduğu gösterilmiştir (13,19). Tedavi edilen olgularda mortalite %2-8 iken, tedavi edilmemiş olgularda mortalite oranı %25-30'lara çıkabilmektedir (5-6,20). Ölüm PE gelişimini takiben ilk üç ay içinde en yüksek orandadır. Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile doğrusal olarak ilişkilidir (20).

VTE olguların %5-23'ünde tedaviye rağmen tekrar görülebilmektedir (5). Tekrarlayan PE en sık kanser hastalarında görülmektedir. Tekrar eden PE açısından en riskli dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6–12 aydır (42-45). Antikoagülan tedavi sonlandırıldıktan sonra yapılan kontrollerde D-dimer seviyesi yüksek seyreden hastalarda nüks oranı da yüksek bulunmuştur (5).

2.3. Risk faktörleri

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmış olup bunlar; damar endotel hasarı, hiperkoagulabilite ve staz olarak sıralanabilir. Pulmoner Emboli (PE)'nin %75-80'inde bu üç nedenden en az birinin yol açtığı bilinmektedir. Belirli bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda nüks riski daha yüksek olduğundan bu olgular gizli kanser ve trombofili açısından ayrıntılı tetkik edilmelidir (1-2,5).

PE için kazanılmış ve kalıcı (genetik) çok fazla risk faktörü vardır (Çizelge 2.1). Venöz trombemboli(VTE), hasta ile ilişkili kalıcı risk faktörleri ile çevresel geçici risk faktörlerinin birlikte etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Ortopedik, nöroşirurjik ve jinekolojik gibi majör cerrahi girişimler, venöz tromboembolizme neden olan başlıca risk faktörleridir. Son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişimlerin VTE riskini 22 kat arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (5,13).

Çizelge 2.1. VTE Risk Faktörleri

Kazanılmış Risk Faktörleri	Kalıcı (Genetik) Risk Faktörleri
Major cerrahi	Faktör V Leiden mutasyonu (Aktive protein C rezistansı)
Obezite	Protein C eksikliği
Malignite	Protein S eksikliği
Gebelik	Antitrombin III eksikliği
Oral kontraseptif kullanımı	Protrombin G20210A mutasyonu
Alt ekstremitte kırığı	Faktör VIII artışı
Kalça veya diz replasmanı	Faktör VII eksikliği
Majör travma	Faktör IX artışı
Spinal kord yaralanması	Antifosfolipid sendromu
İmmobilizasyon	Plazminojen eksikliği
Kemoterapi	Konjenital disfibrinojenemi
Konjestif kalp yetmezliği	Hiperhomosisteinemi
Hipertansiyon	
Miyokard infarktüsü	
İleri yaş	
Gebelik/Lohusalık	
Santral venöz kateter	
Polisitemia vera	
Uzun süreli seyahat	
Nefrotik sendrom	
İnme	

Cerrahi hastalarda PE riski iyi bilinmesine rağmen dahili hastalarda bu risk ihmal edilmektedir. Dahiliye servisinde yatan hastalarda %20'ye varan oranlarda PE saptandığını bildiren çalışmalar vardır (5). Kısa süreli immobilizasyonun bile tromboz riskini arttırdığı bildirilmiştir (7). Konjestif kalp yetmezliği, inme, miyokard infarktüsü, solunum yetersizliği ve uzun süreli oturma gibi immobilizasyon nedenleri önemli tromboz riski oluştururlar. Kalp yetmezliğinde ejeksiyon fraktüsü düştükçe PE gelişime riski artmaktadır. KOAH hastalarında

akut ataklarda %3,3-8,9 oranında PE saptanmıştır. Diabetes mellitus, hipertansiyon, Cushing sendromu, hipertiroidi, mikroalbüminüri, hiperkolesterolemi, multipl skleroz, romatoid artrit, ülseratif kolit, hipoalbüminemi gibi hastalıklarda PE riskinin arttığı saptanmıştır (1-2,4-8,12-13,46).

Kanser VTE için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür, ancak bazı kanser türleri (batın, toraks ve beyin kanserleri) diğerlerine göre daha yüksek risk taşır (5,47-48). Kanser hastalarında %4-28 oranında VTE saptanır. Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1,4-21,5 kat fazladır (1,5,47). Kanserli hastalarda VTE gelişimi malignitenin kendisine bağlı gelişen hemostatik sistem bozukluklarına bağlı olabileceği gibi kemoterapötik ilaçlar, immobilizasyon, infeksiyöz komplikasyon gibi sekonder hemostaz değişikliklerine bağlı olarak da gelişebilir. Kemoterapinin erken döneminde risk daha yüksektir (49). İdiyopatik VTE olgularının yaklaşık %10'unda dikkatli klinik değerlendirme ve birkaç rutin tetkik (rutin kan testleri, akciğer filmi) ile daha önce tanı konulmamış kanser belirlenebilir. Ancak ileri kanser araştırmasının sağ kalıma katkısı gösterilmediğinden kanser tanısı yönünden tarama önerilmez (5,7).

Travma nedeniyle hastaneye yatış PE için bağımsız bir risk faktörüdür (1-2,5-7,50-51). PE nedenlerinin önemli bir kısmının travmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Travmalı hastalarda PE riski %0,13-1,5 olarak hesaplanmıştır (5,50,52-53). Bu hastalarda PE riski genellikle 5-7. günler arasında daha yüksektir. Pelvik travmalarda PTE riski %2-10, mortalite riski %0.5-2 olarak bulunmuştur (54). Alt ekstremitte kırıklarında % 12.6 DVT gelişimi bildirilmiştir (55). Spinal kord yaralanmalarında bu oranlar daha yüksek olabilir (56). Santral venöz kateter ya da transvenöz pacemaker uygulanan hastalarda üst ekstremitede DVT veya PE gelişme riski artmıştır (5-7).

Obezite VTE riskini 2-3 kat artırır ve kilo arttıkça VTE olasılığı artar (5,57). VTE riski, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 40 kg/m²'nin üstüne çıktığında da yaklaşık olarak üçe katlanır (57). VKİ >29 kg/m² olan kadınlarda rölatif risk artmıştır. Sekiz saati geçen uçuşlarda ya da 5000 milden uzun mesafelerde VTE riski daha yüksektir. Sıkışık pozisyonunda dört saatten uzun süren yolculukların

VTE riskini arttırdığına dair bulgular olmakla birlikte, halen bu konu tam açıklığa kavuşturulamamıştır (58-59).

Gebe kadınlar DVT açısından yüksek risk altındadır. Gelişmiş ülkelerde gebelikte VTE önemli bir maternal mortalite nedenidir (7). Gebelik sırasında PTE insidansının her 1000 doğumda 1-2 olduğu gösterilmiştir (60-61). En yüksek risk gebeliğin üçüncü 3 aylık döneminde, postpartum ilk 6 haftada, preeklampsi gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk yüksektir (1,5-7,62). Gebelerde gebe olmayan kadına göre riskin 10-60 kat artırdığını gösteren araştırmalar vardır (1,5,60-61). Oral kontraseptif kullanımı da riski arttıran diğer bir faktördür (1-2,5-7,63). Hormon replasman tedavisi alan postmenopozal kadınlarda VTE riski kullandıkları ilaçlara göre değişmektedir (7). Hormon replasman tedavisinde östrojenin dozu arttıkça ve progesteron eklendikçe risk yükselir (5,13,63). Sadece progesteron içerenlerde ise emboli riski saptanmamıştır (5).

Stresin kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir neden olduğu birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Ancak PE ile stres ilişkini gösteren az çalışma vardır. Kuzey Avrupa ülkelerinin birinde yapılan bir çalışmaya göre erkeklerde stresin PE nedeni olabileceği gösterilmiştir (64).

Nonsteroid anti inflamatuvar ilaç kullanımını ve yeni başlanan sistemik kortikosteroid tedavisi PE riskini artırırken, statin kullanımının riski azalttığına ilişkin yayınlar vardır (65-67). Ayrıca deniz ürünleri, sebze ve meyve ağırlıklı beslenmenin de VTE riskini azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (68).

Hereditör trombofili VTE olgularının yaklaşık %25-50 'sinde bulunur (69). Antifosfolipid sendromu olgularının %29-50'sinde DVT, yarısına yakınında ise pulmoner emboli saptanır (70). Antitrombin III, protein C ve S eksiklikleri, homozigot Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu VTE riskini artırır (1-2,5-7). Heterozigot FVL mutasyonu VTE riskini 5-10 kat, homozigot FVL mutasyonu VTE riskini 80 kat artırmaktadır (71). Kalıtsal trombofili faktörlerinin toplumdaki prevalansı bölgesel farklar göstermektedir. Ülkemizde hereditör trombofili ile ilgili yapılmış olan çalışmalar da 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 (5). Ayrıca Faktör VIII

yüksekliği ve Protein C eksikliğinin de VTE’de anlamlı olduğu bulunmuştur. Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri’de PTE insidansı yaklaşık %40 kadardır (1-2). Tromboza yatkınlık oluşturan mekanizma açık olmamakla birlikte kan kompleman seviyelerindeki azalmanın etiolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Hem arteriyel hem venöz tromboz riskini arttıran hiperhomosisteinemi VTE riskini 2-4 kat arttırmaktadır. VTE’li hastaların %5-15’inde lupus antikoagülanı pozitifdir. Lupus antikoagülanının pozitif olması VTE riskini 9 kat arttırmaktadır (1-2).

Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan, tekrarlayan VTE atakları olanlarda, ailesinde VTE öyküsü saptananlarda, olağan dışı bölgelerde (üst ekstremité, batin içi venler) tromboz gelişenlerde, tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlarda, warfarine bağılı deri nekrozu öyküsü olanlarda ve neonatal tromboz öyküsü olanlarda, trombofilinin özellikle araştırılması gerekmektedir (1-2,5-7). Tromboz sonrası akut dönemde protein C, protein S ve antitrombin düzeyleri tüketime bağılı olarak azalacağından, bu eksikliklere yönelik testler akut evre geçtikten sonra (yaklaşık 3-6 hafta) yapılmalıdır. Heparin kullananlarda antitrombin, oral antikoagülan kullananlarda protein C ve S ölçümleri yapılamaz. Faktör V Leiden ve protrombin 20210A mutasyonu araştırması her zaman yapılabilir (5).

2.4. Patogenez

Akut Pulmoner Emboli (PE)’nin sonuçları esas olarak hemodinamiktir ve pulmoner arter yatağıının % 30-50’si tromboemboli ile tıkanıldığında aşıkâr hale gelir (7). PTE’nin damar yatağıını tıkaması ile birlikte önce ölü boşluk ventilasyonu, ardından histamin serotonin gibi mediatörlerin salınımına bağılı olarak terminal bronşiyollerde bronkokonstrüksiyon, ventilasyon-perfüzyon (V/Q) dengesizliğı, difüzyon azalması ve şant sonucu hipoksemi gelişir (1-2,7,72). Perfüzyonu bozulan segmentte takipneye bağılı hipokapni ve azalmış sürfaktan nedeni ile 24-48 saat içerisinde çizgisel atelektaziler oluşur. Bu patofizyoloji hastaların yaklaşık %85’inde hipoksemiye yol açar.

Çoğı PE alt ekstremitenin derin venöz sisteminden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte; sağı kalp, pelvik, renal veya üst ekstremité venlerinden de

kaynaklanabilmektedir. İleofemoral venler klinik olarak en bilinen PE kaynağıdır (1-2,7,72). İliyak, femoral ve popliteal ven trombüslerinin %95'ten fazlasının popliteal ven ağışısından (derin baldır venleri) ve proksimalinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Geri kalanı ise proksimal venlerden köken alır (72).

Akut PE hem dolaşımı hem de gaz değişimini olumsuz yönde etkiler. Ciddi PE'de ölümün primer nedeni olarak artmış basınç yükü nedeniyle meydana gelen sağ ventrikül (SV) yetmezliği düşünülmektedir. Pulmoner arter yatağının toplam kesit alanının %30-50'den fazlası tromboemboli nedeniyle tıkanığında pulmoner arter basıncı artar. Sağ ventrikül artan Pulmoner Arter Basıncı (PAB)'nın üstesinden gelmek ve pulmoner perfüzyonu korumak için gerekli sistolik basıncı oluşturamaz, yetersiz hale gelir. Altta yatan kardiyovasküler hastalığı olmayan olgularda, ortalama PAB'da anlamlı bir artış olması için pulmoner dolaşımın %50'den daha fazlasının obstrüksiyonu gereklidir (1-2,72).

Birkaç gün içerisinde endojen trombolitik sistemin aktivasyonu ile tıkanan damarların rekanalizasyonu başlar ve 10-14 gün içerisinde büyük ölçüde tamamlanır. Damarların tamamen rekanalize olması 4-8 haftayı bulur. Ancak olguların sadece yarısında tam rezolüsyon gelişir, diğer yarısında trombüs organize olur ve rezidüel trombüs kalır (1-2,72-74).

Embolik oklüzyon sonucu havayolu dinamiklerinde artma, statik ve dinamik kompliyansda düşme izlenir. PE'de bazı mediatörlerin (PAF, serotonin, TxA2 ve endotelinler) artması bronkokonstrüksiyon gelişmesine neden olabilir (72-74).

2.5. Klinik Özellikler

2.5.1 Semptom ve Belirtiler

Pulmoner Tromboembolizmde (PTE) tanıya giden yol, klinik kuşku ile başlar. Pulmoner emboliye ait tipik şikayet ve fizik muayene bulgusu yoktur. Klinik bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolüsyon hızına, ilk ya da tekrarlayıcı olup olmadığına ve hastanın kardiyopulmoner rezervine bağlı olarak değişir (1-2,5,7,75). Pulmoner emboli ayırıcı tanısında pnömoni, bronşit, aort disseksiyonu, myokart infarktüsü gibi birçok hastalık düşünülmelidir (75) (Çizelge 2.2).

Çizelge 2.2. PTE ayırıcı tanısı

Pnömoni
Bronşit
Astım
Koah akut alevlenmesi
Myokart infarktüsü
Aort disseksiyonu
Anksiyete
Pulmoner ödem
Akciğer kanseri
Primer pulmoner hipertansiyon
Kot fraktürü
Pnömotoraks
Kas-iskelet ağrısı

Özellikle dispne ve taşikardi ile başvuran, akciğer grafisi normal bulunan ve bu durumun başka bir hastalık ile açıklanamadığı hastalarda PTE'den kuşkulandırılmalıdır. Dispne, göğüs ağrısı, senkop, near senkop ve /veya hemoptizi varlığında akla PTE gelmelidir. Pulmoner tromboembolizm olgularında dispne, takipne, taşikardi ve göğüs ağrısı gibi sık görülen semptom ve fizik muayene bulgularının yalnızca bu hastalığa özgü olmadığı bilinmelidir. Klinik bulgular, semptomsuz bir Çizelgedan masif bir atak sonucu ani ölüme kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde yer alabilir (Çizelge 2.3).

Pulmoner embolide ana nedenin, özellikle alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanan trombüslerin olmasına karşılık, DVT'ye bağlı ağrı, duyarlılık, eritem, ısı artışı, gode bırakan ödem, şişlik veya ayağın dorsofleksiyonu ile gelişen baldır ağrısı olarak tanımlanan Homan's belirtisi gibi klinik semptom ve belirtiler, olguların % 50'sinden azında bulunurlar (5).

Pulmoner tromboemboli klinik Çizelgeleri; masif (yüksek riskli), submasif (orta riskli) ve nonmasif (düşük riskli) olarak sınıflandırılır.

Masif PE en ağır form olup hastalarda tedaviye dirençli hipotansiyon ve hipoksemi mevcuttur (1-2,5,7). Pulmoner arter kan akımında önemli ölçüde

engelleme olması sebebiyle sağ ventrikül afterlodu ve pulmoner arter sistolik basıncı artar. Ayrıca hastalarda senkop, ağır dispne, akut kor pulmonale ve kardiyojenik şok görülebilir. Pulmoner ve kardiyak hastalığı olan hastalarda daha düşük pulmoner arter oklüzyonlarında bile masif PE semptomları görülebilir. Senkop geçiren, ağır hipoksemisi olan, kardiyak arrest geçiren, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalar; masif PE açısından değerlendirilmelidir. Masif PE tüm PE olgularının %4,2'inde görülür ve mortalitesi %58 civarındadır (8).

Submasif PTE'de, normal sistemik kan basıncına karşılık, ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları vardır (1-2,18). Genel olarak mortalitesi %8 civarındadır (77).

Non-masif PTE'de ise, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normaldir.

Önceden kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda, ani gelişen dispne ile takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Dispne ve takipneyle birlikte plöretik ağrı, olguların yarısından fazlasında bulunur. Dispne ve plöretik göğüs ağrısı bazen yavaş gelişerek, günler haftalar içinde gelişebilir. Hemoptizi, olguların %10'undan daha azında görülür (5). Klinik semptom ve bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına (tek/multipl), lokalizasyonuna, infarkt gelişip gelişmemesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilir. Senkop, PTE'nin nadir görülen ama önemli bir bulgusu olup, ağır derecede azalmış hemodinamik rezervin göstergesi olabilir. PTE olgularının % 9-35'inde gelişebilmektedir (1-2). Yaşlılarda senkop ile başvuru gençlere göre daha siktir. Buna karşılık yaşlılarda yan ağrısı ve hemoptizi daha az görülmektedir. Kanser hastalarında asemptomatik PTE oranı yüksek bulunmuştur (1,5) .

Büyük bir trombüs akciğerlere ulaştığında, ana pulmoner arter veya lobar dalların bifurkasyonlarına yerleşir ve hemodinamik bozukluğa neden olur. Olguların yaklaşık %25-30'unda görülen bu Çizelgede hastada nedeni açıklanamayan ani başlangıçlı dispne, takipne ve taşikardi atakları ön plandadır. Anksiyete ve substernal baskı hissi vardır. Olguların %60-70'inde daha küçük trombüsler, daha periferik ve küçük pulmoner arterlere ulaşarak, pariyetal plevrayı

etkileyen inflamatuvar yanıtı başlatıp, plöritik göğüs ağrısına ve plevral sıvıya neden olabilirler. Periferik tıkanmalarda infarktüs gelişme olasılığı daha yüksek olup, %10 civarındadır (5).

Altta yatan kardiyopulmoner hastalığa ait damar problemleri, infarktüs gelişimini kolaylaştırır. Bu olgularda hemoptizi daha sıktır. Santral damarların tıkanmalarında dispne ve hipoksemi bulguları ön plandadır. Pulmoner damar yatağının %50 ve daha fazlası tıkanıldığında, ani başlayan dispne ile birlikte hipotansiyon ve/veya şok Çizelgesu gelişir. Tıkanma çoğunlukla iki taraflıdır. Siyanoz, apati, oligüri, mental konfüzyon, ciddi takipne, taşikardi ve hipotansiyon saptanır. Hipotansiyon sistolik kan basıncının ≤ 90 mmHg olması veya ≥ 40 mmHg düşüş olması, 15 dakika sürmesi ve hipotansiyonun aritmi, hipovolemi, sepsis gibi nedenlere bağlı olmaması şeklinde tanımlanmaktadır (1-2,5,7,18).

Pulmoner 2. ses sertleşmesi, sağ ventriküler S3, venöz dolgunluk ve sternumun sol kenarı boyunca triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm bulunabilir. Hafif olgularda tek bulgu sinüs taşikardisi olabilir (1-2,5,7,18) (Çizelge 2.3).

Sonuç olarak PTE tamamen asemptomatik olabilir ve başka bir hastalığı araştırma aşamasında rastlantısal olarak saptanabilir. PTE’de göğüs ağrısı sık görülen bir belirtidir. Genellikle distal embolinin neden olduğu pulmoner infarkta bağlı plevral iritasyon nedeniyle ağrı ortaya çıkar.

Çizelge 2.3. Pulmoner tromboembolizmde semptom ve klinik bulgular

Semptom	Bulgular
Dispne	Takipne (>20 /dk)
Plöritik göğüs ağrısı /Retrosternal ağrı	Taşikardi (>100 /dk)
Hemoptizi	Siyanoz
Çarpıntı	DVT bulguları
Öksürük	Ateş (>38.5 C)
Bacakta şişme/ağrı	Pulmoner 2. Seste belirginleşme
Anksiyete	Triküspit yetersizliği üfürümü
Senkop/presenkop	Raller
	3. veya 4. Kalp sesi

DVT: Derin Ven Trombozu

2.5.2. Klinik Olasılık Skorlamaları

Pulmoner emboliye ait spesifik muayene ve laboratuvar bulguları olmaması sebebiyle, PE tanısında risk sınıflamaları önemli rol almaktadır. Pulmoner tromboembolizm kuşkusu olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak “düşük, orta ve yüksek olasılıklı” olarak sınıflanmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. D-dimer ve klinik skorumanın birlikte kullanılması PTE kuşkulu hastaların yaklaşık %30’unda görüntüleme yöntemlerine gerek kalmadan tanının dışlanmasını sağlar (77).

Kesin klinik kararın değeri bazı büyük çalışmalarda gösterilmiştir ve bunlardan biri; Pulmoner Emboli Tanısı ile ilgili prospektif araştırmadır. [PIOPED] (78).

Bu araştırmada, üç ana bulgu saptanmıştır:

- 1- Hastaları klinik olasılığa göre üç bölüme ayırma oldukça uygun bir yaklaşımdır. Klinik olasılık arttıkça PTE prevalansı artar.(düşük, % 9; orta, % 30; yüksek, % 68);
- 2- Hastaların büyük bir kısmında klinik olasılık düşük ya da orta derecelidir.
- 3- Ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisinde aynı sonuç için, PE prevalansı klinik olasılığa göre önemli ölçüde değişir.

PE klinik olasılığını ortaya koymak için iki skorumaya yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skorumalardan ilki; Wells skoruması olup, “Canadian” skoruması olarak da bilinir (Çizelge 2.4). İkinci skorumaya ise modifiye Geneva skorumasıdır (Çizelge 2.5). Bu klinik skorumalar ile hastalar; düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak 3 grupta sınıflandırılırlar. Wells skoruması sonucunun “*PTE olası*” ve “*PTE olası değil*” olarak iki basamaklı sınıflandırılması, değerlendirmeyi kolaylaştırmaktadır.

Wells’ skoru basit ve kolay elde edilebilir bilgilerden oluşmaktadır ancak diğer taraftan, Wells’ skoru içerisinde yer alan ‘PE’den daha olası tanı olmama’ kriteri subjektif bir kriter olduğu için gözlemciler arasında tekrarlanabilirliğini azaltmaktadır. Bu nedenle revize Geneva skoru geliştirilmiş, daha basit halde standardize edilmiştir.

Çizelge 2.4. Wells (Kanada) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulguları varlığı	3
Alternatif tanı olasılığı düşük	3
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
Kanser varlığı	1

DVT: Derin ven trombozu

Toplam puan:

<2,0 puan: Düşük klinik olasılık

2,0- 6,0 puan: Orta klinik olasılık

>6,0 puan: Yüksek klinik olasılık

≤4 puan: PTE olası değil

>4 puan: PTE olası

Çizelge 2.5. Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması

Bulgu	Puan
>65 yaş	1
Daha önce DVT veya PTE 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

DVT: Derin ven trombozu; PTE: Pulmoner tromboembolizm

Toplam puan:

0-3 puan: Düşük olasılık

4-10 puan: Orta olasılık

≥11 puan: Yüksek olasılık

0-5 puan: PTE olası değil

>6 puan: PTE olası

Acil servise PE kuşkusunu ile başvuran hastalarda yapılan pulmoner anjiyografi kontrollü 4 çalışmayı içeren bir analizde Wells ve Geneva skorlamasının uygulandığı olgularda; kliniği düşük olasılıklı olarak bulunanlarda PE prevalansı %10, orta olasılıklılarda %30-40 ve yüksek olasılıklı bulunanlarda %67-81 olarak saptanmıştır (5).

Bu bulgular, düşük/orta klinik skorlamanın özellikle D-dimer gibi diğer non-invaziv tanı yöntemlerinin negatifliği ile birlikte PE'nin dışlanmasını öngörebileceğini göstermektedir.

Cenevre skorlamasının prospektif olarak, sadece ayaktan gelen hastalarda geçerliliği kanıtlanmıştır ve dolayısıyla yatan hastalarda Wells skorlamasının kullanılması önerilmektedir (79-80). Hekimlerin bir kısmı, modifiye Geneva skorlamasını daha objektif olarak değerlendirirler. Wells ve Modifiye Geneva klinik skorlamaları cerrahi olgular dışında, malignite, kronik kardiyopulmoner ek hastalığı bulunanlar ve 75 yaş üzerindeki hastalarda da etkin bir şekilde kullanılabilir (5,81-82).

D-dimer ve klinik skorlamanın birlikte kullanılması PTE kuşkulu hastaların yaklaşık %30'unda görüntüleme yöntemlerine gerek kalmadan tanının dışlanmasını sağlar. Pulmoner tromboembolizm kuşkulu normotansif hastalarda, negatif D-dimer (ELISA) ve düşük-orta klinik olasılık saptanıp tedavisiz bırakılan hastalarda, 3 ay içinde VTE insidansı %0,14 olarak bildirilmiştir (5).

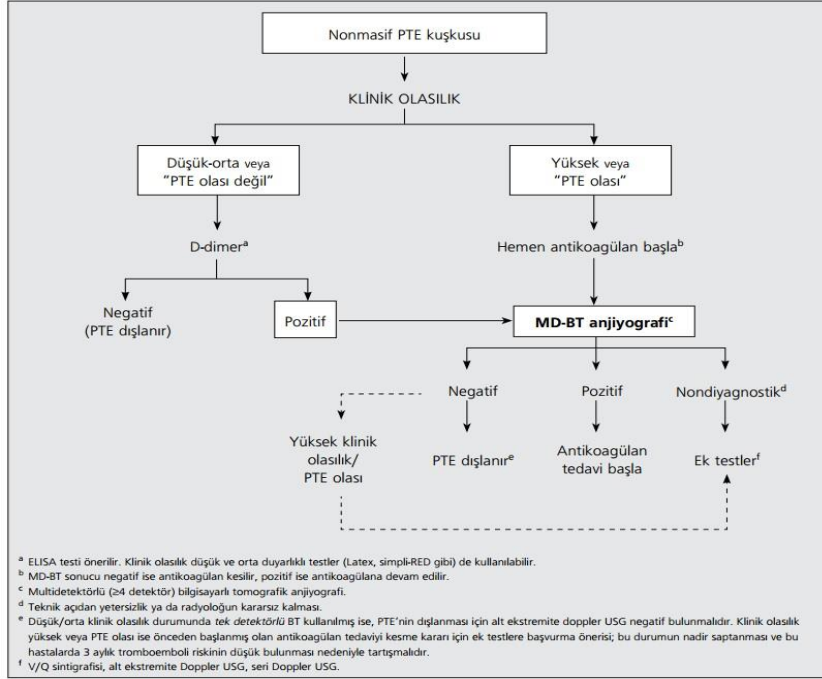
2.6. Tanı Yöntemleri

Pulmoner tromboembolizm (PTE) kuşkusu ile başlanan antikoagülan tedavinin yüksek kanama riski taşıması, tanının en kısa sürede doğrulanmasını ya da dışlanmasını gerektirir. Pulmoner tromboembolizm tanısı için öncelikle hastalıktan kuşkulanması gerekir. Klinik bulguların nonspesifik olması, klinik tanıyı çoğu kez olanaksız kılar. Özellikle nedeni açıklanamayan dispne ve takipne varlığında PTE olasılığı akla gelmelidir. Akciğer grafisi, elektrokardiyogram (EKG), laboratuvarın tanıya katkısı olmakla beraber kesin tanı için yeterli değildir. Bu nedenle kesin tanı sıklıkla görüntüleme yöntemlerine dayanmaktadır.

Tüm tanı olanaklarına rağmen otopside PTE saptanan olguların yarısından fazlasına önceden PTE tanısının konulamadığı da bir gerçektir (83).

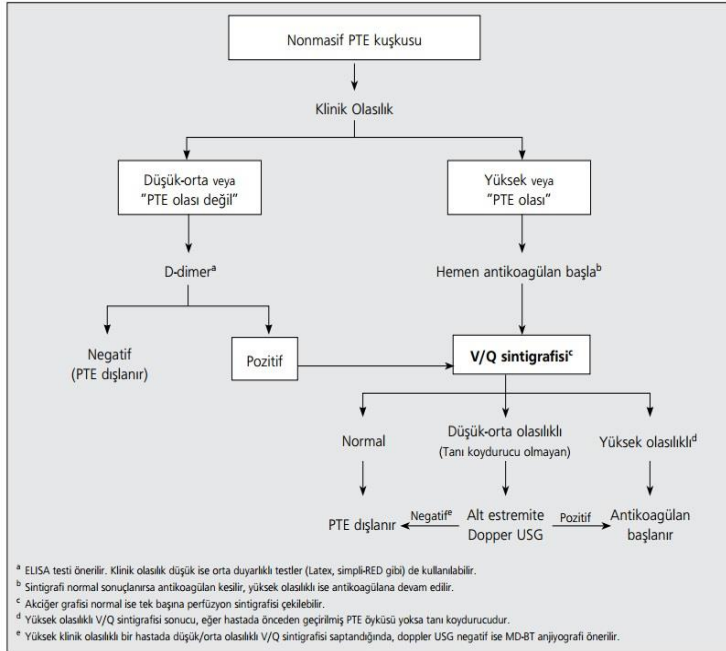
Pulmoner anjiyografi invaziv, kolay ulaşılamayan ve bazen yorumlaması zor bir tanı yöntemidir. Pulmoner tromboembolizm kuşkusu ile incelenen geniş hasta serilerinde PTE prevalansı, %10-35 gibi düşük oranlarda bulunmuştur (5,84-86) . Bu nedenlerle invazif tanı yöntemlerine gereksinimi büyük ölçüde ortadan kaldıran, acil birimlerde, hastane yatışlarında, yoğun bakım ünitelerinde test edilen, noninvaziv tanı stratejileri; klinik değerlendirme, D dimer, alt ekstremité kompresyon ultrasonografisi, spiral BT anjiyografi ve ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi gibi yöntemlerin değişik kombinasyonlarını barındırır (85-86).

Pulmoner tromboemboli tanısını koymada yararlı olması için çeşitli algoritmalar geliştirilmiştir. Bu algoritmalar en kısa zamanda, doğru ve kesin tanıyı koyma konusunda klinisyenin izleyeceği yolu özet olarak gösteren bir program niteliğindedir. Algoritma seçiminde; hekimin sahip olduğu yerel olanaklar, bu incelemeleri yapan kişilerin tecrübesi, maliyet ve kullanılan testlerin kanıta dayalı güvenilirlik oranları göz önüne alınmalıdır. Pulmoner emboliyi düşündüren semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalardaki PTE prevalansı yaklaşık %30 civarındadır (87). Bu nedenle algoritmik yaklaşımda ilk aşama; PTE'nin dışlanması ve gereksiz tanısal testlerin uygulanmasının önlenmesidir. Son olarak Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşısı raporu 2015 PE tanı ve tedavi rehberinde hipotansif olan ve olmayan PE şüpheli hastalara yaklaşımı gösteren algoritmalar oldukça pratik görünmektedir (Şekil 2.1-2-3) .



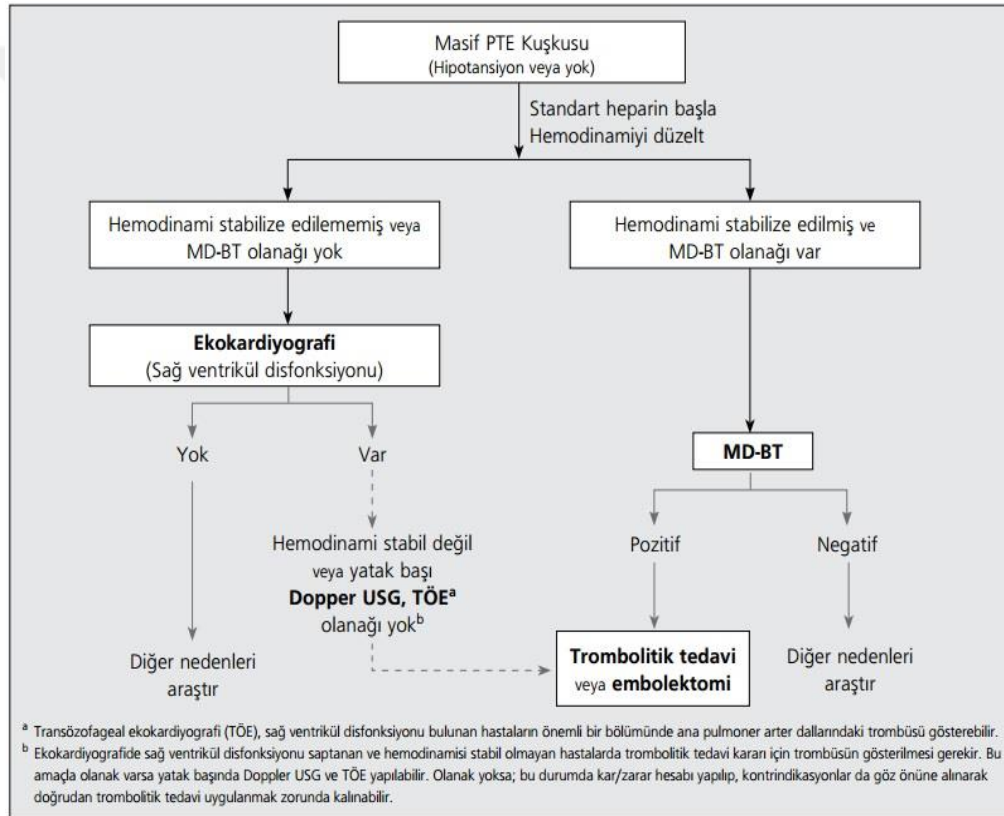
Şekil 2.1. Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda BT öncelikli tanısal yaklaşım

Bu algoritmaların çoğunda klinik öngörü kuralları (Wells, Genova v.s.) uygulanan ve düşük ve orta olasılıklı PE öngörülen hastalarda D-dimer bakılması önerilmekte, yüksek olasılık öngörülen hastalarda ise D-dimer bakılmaksızın yapılabiliriyorsa doğrudan çok kesitli BT çektirilmesi önerilmektedir (5).



Şekil 2.2. Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda V/Q öncelikli tanısal yaklaşım

Yüksek duyarlılıklı klasik ELISA, hızlı ELISA (VIDAS) ve turbidimetrik (örneğin; tinaquant) testlerin negatif bulunduğu düşük ve orta klinik olasılıklı olgularda VTE prevalansı oldukça düşüktür ve hastalığın dışlanması için spesifik görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur (5,7 88-90). Acil polikliniklere ayaktan başvuran hastalarda, klinik skorum ve D-dimer düzeyinin beraber değerlendirilmesi yapılmadan, BT veya sintigrafi istenmesi halinde, %5-10 yanlış pozitif PTE tanısı konulabilmektedir (88,91). Klinik skorumun yüksek olasılıklı (veya PTE olası) olarak bulunduğu hastalarda, D-dimer incelemesi yapılmadan, görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilir (5,78).



Şekil 2.3. Masif pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması

2.6.1. Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi, PTE tanısını koymak veya dışlamak için kullanılmaz. Akciğer grafisinin esas rolü PTE'yi taklit eden pnömotoraks, pnömoni gibi nedenleri ekarte etmektir. Akciğer grafisinde çoğunlukla anormal fakat nonspesifik bulgular mevcuttur. Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE'li hastaların yaklaşık %20'sinde akciğer grafisi normaldir (5).

PTE'si olanlarda gözlenen bulgular plevral effüzyon, atelektazi, hemidiyafram yüksekliği, oligemi alanları (Westenmark bulgusu) ve kama şeklinde infiltrasyondur (Hampton hörgücü) (8) .

Masif embolilerde ana pulmoner arter gölgelerinde genişleme ve kardiyomegali gibi kor pulmonale bulguları söz konusudur. Emboliyi takiben pulmoner infarktüs gelişen olgularda parankimde bir pnömonik gölge koyuluğu, plevral reaksiyon veya sıvı ortaya çıkar. Bu dansiteler yamalı bir görünümünden yuvarlak nodüler dansiteye kadar çeşitli görünümündedir. Ana pulmoner arter genişlemesi (Fleischner işareti) PTE tanısında yardımcı bir bulgudur (92). Genişlemiş sağ desending pulmoner arter görüntüsünün de pulmoner embolizmde bir radyolojik bulgu (Palla isareti) olabileceği bildirilmiştir (93).

Bu bulgular PTE'ye özgü değildir. Akciğer grafisi normal olan ancak hipoksemi saptanan bir hastada hava yolu obstrüksiyonu bulguları yoksa PTE kuşkusu ön plana çıkarılmalıdır (5). Çizelge 2.6'da PTE'li hastalarda saptanabilecek akciğer grafisi bulguları belirtilmiştir.

Çizelge 2.6. PTE'de Akciğer Grafisi bulguları

Plevral effüzyon
Atelektazi
Ana pulmoner arter genişlemesi (Fleischner işareti)
Kama şeklinde infiltrasyon (Hampton hörgücü)
Westenmark bulgusu
Hemidiyafram yüksekliği
Palla isareti

2.6.2. Elektrokardiyogram (EKG)

EKG, özellikle akut miyokard infarktüsü ve perikardit gibi kardiyak kökenli hastalıkların ayırıcı tanısında yardımcı olur (73). Küçük periferik PTE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir. Akut PTE'nin EKG bulguları genellikle nonspesifik olmakla birlikte T-dalga, ST segment değişiklikleri ve sol veya sağ eksen sapması şeklindedir (1-2,8). 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 (1-2,5). Büyük

PTE'si olan hastalarda pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikülde basınç artışına bağlı sağ dal bloğu ve V1-V4'te T negatifliği görülebilir. D1 veya aVL'de 1.5 mm'den derin S dalgası, ekstremit derivasyonlarında voltaj düşüklüğü, DIII, aVF ve V1-4'te T dalga negatifliği görülebilir (1-2). Çizelge 2.7'de PE'li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları belirtilmiştir.

Çizelge 2.7. PTE'de EKG bulguları

Sinüs taşikardisi
Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3)
DIII ve aVF'de Q dalgası
V1'de QR
Sağ aks sapması
Sağ ventrikül yüklenme bulguları

2.6.3. Alt Ekstremit Doppler Ultrasonografi

PTE sıklıkla alt ekstremit derin venlerinden kaynaklanır. Pulmoner tromboembolizm olgularının yaklaşık %30-50'sinde, alt ekstremit kompresyon ultrasonografisi ile trombüs varlığı saptanmıştır (75). Günümüzde venografinin yerini artık alt ekstremit ultrasonografisi almıştır. Alt ekstremit venöz ultrasonografinin avantajları noninvaziv, ucuz, tekrarlanabilir, kolay uygulanabilir ve güvenilirliğinin yüksek olmasıdır. Dezavantajı ise operatöre bağımlı olması, teknik sorunlar ve pelvik ve baldır venlerinde duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olmasıdır (95).

Pelvik kitle, şiddetli konjestif kalp yetmezliği, hamilelik ve yaygın asit durumlarında yanlış pozitif sonuç verebilir (2).

PTE şüphesi taşıyan hastalarda proksimal DVT'nin saptanması, daha fazla teste ihtiyaç duyulmaksızın antikoagülan tedaviye başlanmasını gerektirir (5). Özellikle renal yetersizlik, kontrast alerjisi ve gebelik gibi rölatif kontraindikasyonlar varlığında, Çoklu Kesitli Bilgisayarlı Tomografi (ÇK-BT) öncesi alt ekstremit ultrasonografi incelemesi, antikoagülan tedavi başlanması için tanı koydurucu olabilir (1-2).

DVT araştırmak için en sık kullanılan teknikler arasında alt ekstremitelerin venöz kompresyon USG (KUS)'si, iki yönlü Doppler USG ve renkli Doppler USG

yer almaktadır. Kompresyon USG'nin proksimal DVT için duyarlılığı % 90'ın üzerindeyken, özgüllüğü % 95 civarındadır. DVT ile klinik bulguların varlığında kompresyon USG ile proksimal trombüsün tanı şansı artmaktadır (5). USG'si tanısız olmayan ancak PTE kuşkusu olan olgularda, seri ultrasonografik izlem (5- 7- 14.günler) önerilmektedir (96).

Proksimal venlerde %90'ın üzerinde duyarlılık ve özgüllüğü varken, semptomatik olanlarda duyarlılık daha artmakta, distal venlerde ise düşmektedir. KUS ile PE'li hastaların yaklaşık yarısında DVT gösterilir. KUS tanısız olmadığında 1. haftanın sonunda tekrarı mevcut olan trombüsün daha merkeze doğru ilerlemesi nedeni ile tanı şansını artırabilir. Tedavi bitiminde KUS ile rezidüel trombüslerin varlığının araştırılması, tedavi sürecini belirlemede faydalıdır (5,75).

2.6.4. Ekokardiografi (EKO)

Pulmoner emboliye bağlı gelişen hemodinamik değişiklikleri, yüksek doğrulukla ortaya koyabilmesi, çabuk ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle EKO tanıda önemlidir. PTE'li hastalarda prognoz belirlemede ve tedavi seçiminde sağ ventrikül disfoksiyonu son derece önemli bir göstergedir. Sağ ventrikül dilatasyonu, PTE'li hastaların en az % 25'inde bulunur (7).

Şok ya da hipotansiyonla başvuran, yüksek riskli PTE şüphesi taşıyan hastalarda, sağ ventrikül aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğu ile ilgili ekokardiyografi bulgularının bulunmaması, pratik anlamda, hemodinamik dengesizlik nedeni olarak PTE'nin dışlanmasını sağlar. Ayrıca ekokardiyografi, kalp tamponadı, akut kapak fonksiyon bozukluğu, akut miyokart infarktüsü ya da hipovolemiyi saptayarak şok nedeninin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir (1- 2,5,7). Sağ ventrikül dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, sağ odacıklarda mobil trombüs varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale varlığı PTE'li hastaların EKO'sunda gözlenebilecek değişikliklerdir (5,7). Çizelge 2.8'de PTE'de EKO bulguları belirtilmiştir. PTE şüphesi taşıyan, durumu kritik bir hastada yatak başında ekokardiyografi yapılması, özellikle acil tedavi kararlarının verilmesi açısından yararlıdır. Doppler EKO ile Pulmoner arter basıncı (PAB)'nda ciddi artışın saptanması sağ ventrikül

basınç yüklenmesi ve disfonksiyonunun PTE ile ilişkisini ortaya koyar. Sağ ventrikül disfonksiyonu bulunan olgularda hastane mortalitesi %10'dan fazla iken, sağ ventrikül disfonksiyonu bulunmayanlarda ise %2'den daha azdır (97-98).

Şok Çizelgesi ile acil servise gelen ve masif embolizmden kuşku edilen olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır (5). Mortalite riski orta 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. Ekokardiyografide sağ ventrikül/sol ventrikül oranının ≥ 0.9 olması, mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (99).

Çizelge 2.8. PTE'de ekokardiyografi bulguları

Sağ ventrikül disfonksiyonu
Septal duvarda paradoksal hareket
Sola deviasyon
Sağ odacıklarda mobil trombus varlığı
Pulmoner hipertansiyon
Patent foramen ovale

2.6.5. Çoklu Kesitli Bilgisayarlı Tomografi (ÇKBT) Anjiyografi

Çoklu Dedektörlü ince kesit tarama olanağı veren BT'lerin kullanılmaya başlandığı günden itibaren, özellikle ekipman ve tekniğin geliştirilmesi ile PTE tanısında en popüler görüntüleme yöntemi olmuştur. BT Akciğer Anjiyografi, tek bir soluk tutulması ile pulmoner arterlerin dinamik kontrastlı incelenmesini sağlar. Tanı için en az bir segmental trombus varlığı gösterilmelidir. Detektör sayısı >64 olan spiral BT incelemesi ile subsegmenter düzeyde de güvenli sonuç alınmaktadır (1,5).

Eskiden Pulmoner anjiyografi altın standart olarak kabul ediliyorken, günümüzde Çoklu Dedektörlü BT ile çekilen, Çoklu Kesitli Bilgisayarlı Tomografi (ÇKBT) Anjiyografi pulmoner emboli tanısı için standart tetkik olarak yerini almıştır. Özellikle ÇKBT cihazlarının yaygın olarak kullanıma girmesiyle PTE tanısında BT anjiyografi tetkiki çoğu merkezde ilk sırada yerini almıştır. ÇKBT cihazları ile oldukça ince kesitler alınarak yapılan tetkiklerde segmental,

subsegmental ve daha küçük çaplı arterlerdeki emboliler gösterilebilmektedir. Pulmoner embolide tanısında ÇKBT anjiyografi tetkikinin etkinliği etkilenen arterin ve embolinin boyutuna bağlıdır. Büyük arterlerdeki emboliler %100 doğrulukla saptanabilir (75). Akut PTE lümen içi dolum defekti şeklinde görülür. Kontrast madde ile çevrili santral veya periferik yerleşimli trombüs görülmesi akut PTE tanısı koydurur. Bazı hastalarda akut PTE damar duvarına komşu ekzantrik trombüs şeklinde de görülebilir; fakat bu bulgu daha çok kronik PTE için tipiktir. Kontrast maddeyi tutmamış tıkalı bir arter hem akut hem kronik PE'de görülebilir (75,100). Kontrastlı çekim için kreatinin değerlerine dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezlikli ve kreatinin klirensi 50 mL/dakika altındaki hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir. Bu değerleri sınırda olan hastalar inceleme öncesi ve sonrası yeterli düzeyde hidrate edilmelidir (1,5,75).

Bilgisayarlı tomografi anjiyografi ile akciğer sintigrafisinin karşılaştırıldığı çalışmalarda BT anjiyografinin daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. Bu tekniğin sintigrafiye göre önemli bir avantajı da vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir. Bu da ayırıcı tanıda önemli bir özelliktir (75,101).

Klinik skorlama düşük/orta, negatif D-dimer ve çok detektörlü BT negatifliği ile PTE tanısının dışlandığı iki önemli çalışmada, tedavisiz izlenen hastalarda üç aylık VTE insidansı %1,1 ve %1,3 bulunmuştur (5). Bu hastalarda nondiyagnostik (radyoloğun kararsız kaldığı) BT sonucu alındığında, ek testler (V/Q sintigrafi, alt ekstremite Doppler USG, seri Doppler USG, pulmoner anjiyografi gibi) yapılmalıdır. Yüksek klinik olasılıklı hastalarda, ÇKBT ile yanlış negatif sonuçlar bildirilmiştir. Ancak bu durumun nadir olması ve bu hastalarda 3 aylık tromboemboli riskinin düşük bulunması nedeniyle, klinik skorlaması yüksek olarak değerlendirilen hastalarda, ÇKBT anjiyografi normal bulunduğunda alternatif görüntüleme yöntemlerinin kullanılması konusu tartışmalıdır (1,5).

2.6.6. Ventilasyon-Perfüzyon sintigrafisi

Ventilasyon / Perfüzyon (V/Q) sintigrafisi, PTE tanısında kullanılan non-invaziv bir tanı yöntemidir. Pulmoner emboli tanısında yakın zamana kadar

yaygın olarak kullanılan sintigrafi ÇKBT'nin kullanıma girmesi ve yaygınlaşması ile eski önemini kaybetmiştir. Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, PTE şüphesi taşıyan hastalarda güvenilir ve kolay ulaşılabilir bir tanı testidir. Özellikle BT'ye göre daha az radyasyon riski taşıması nedeniyle, genç kadınlarda, meme kanseri riskini azaltmak amacıyla tercih edilebilir (1,5,7). Sintigrafi BT anjiyografi bulunmayan hastanelerde, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat spiral BT'nin tanı sağlamadığı (nondiyagnostik bulunduğu) durumlarda ve kontrast madde allerjisi öyküsü veya renal bozukluğu olan hastalar için alternatif bir seçenektir (5,7). Testin son derece güvenli olduğu kanıtlanmıştır ve sadece birkaç alerjik reaksiyon bildirilmiştir. Perfüzyon sintigrafisi pulmoner arteriyal dolaşımın radyonüklid işaretli partiküller ile mikroembolizasyonu temeline dayanmaktadır (7). Pulmoner emboli tanısında ventilasyon perfüzyon (V/Q) taraması konusunda en geniş çaplı araştırma PIOPED (78) çalışmasıdır. Bu çalışmada standart referans tanı yöntemi olan pulmoner anjiyografi ile V/Q tarama karşılaştırılmıştır. Klinik olasılık ile birlikte kullanıldığında en yüksek tanı değerine ulaşmaktadır. Klinik olasılık yüksek olasılıklı ise ve V/Q tarama da yüksek olasılıklı ise PTE tanısı %95 oranında doğrulanabilmektedir. Başlangıç incelemesinde akciğer grafisi normal bulunan genç hastalarda, BT anjiyografi yerine V/Q sintigrafisi veya tek başına perfüzyon sintigrafisi PTE tanısının dışlanması için yeterlidir. Fakat diğer bütün durumlarda perfüzyon sintigrafisinin, ventilasyon sintigrafisi ile beraber değerlendirilmesi önerilir.

Tanı koydurucu olmayan (düşük-orta olasılıklı) sintigrafide, klinik skorlama düşük olasılıklı ve alt ekstremitte Doppler USG negatif ise; PTE dışlanır. Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı bir hastada sintigrafi tanı koydurucu değilse (orta/düşük olasılıklı) ve alt ekstremitte Doppler USG negatif bulunmuşsa, ÇKBT anjiyografi önerilir (5,7).

2.6.7. Pulmoner Anjiyografi

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, PTE tanısında altın standart olarak kabul edilen tanı yöntemidir. Yine de belli ölçüde morbidite ve mortaliteye sahip olduğu, teknik ve değerlendirme güçlükleri vardır. Bu yöntemin sensitivitesi ve spesifitesi %98'leri bulmaktadır. Pulmoner arter dallanmasını baştan başa gösterir.

PTE'den süphelenilen bir olguda; kardiyovasküler kollaps veya hipotansiyon varsa ve diğer tanı yöntemleri ile tanı konulamamışsa bu inceleme yapılmalıdır. Ancak pulmoner anjiyografi kontrast maddeye allerjisi olanlarda, ciddi pulmoner hipertansiyon varlığında, böbrek yetmezliği olan hastalarda ve akut MI geçirenlerde kontraindikedir (1,5,7). Spiral tomografi, DVT tetkikleri, D-dimer ve sintigrafik incelemelerin yer aldığı algoritmalarda tanı için pulmoner anjiyografiye ihtiyaç büyük ölçüde azalmıştır. PIOPED (78) çalışmasında anjiyografi %3 oranında non-diagnostik bulunmuştur.

Selektif pulmoner anjiyografi subsegmental arterlerdeki trombüsler için tanısal olamayabilir. Konvansiyonel anjiyografide mortalite oranı % 0,5, major morbidite oranı % 1 civarındadır. Bu sebeple konvansiyonel anjiyografiden mümkün olduğunca kaçınılmaktadır (102). 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 (5).

2.6.8. Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniği, pulmoner arterler içinde trombüsün doğrudan görüntülenmesini sağlar. MRA, kateterizasyon ve iyotlu kontrast madde gerektirmeyen görüntüleme yöntemidir. MR anjiyografi ile iki boyutlu veya üç boyutlu inceleme yapılabilir. Pulmoner damarların incelenmesinde üç boyutlu görüntüleme tercih edilir. Üç boyutlu anjiyografi ile segmental pulmoner arterler daha iyi görüntülenebilir (1,103). MRA'da dolaşım ve solunuma bağlı hareket artefaktları, kan akımı, akciğerlerin hava içermesi nedeni ile oluşan manyetiğe ait duyarlılıklar PTE'yi değerlendirmede sorunlar oluşturmaktadır. Son yıllarda MRA görüntülemedeki yenilikler sonucu geliştirilen yeni sekanslar (single breath hold three-dimensional gradient-recalled echo sequences) ile kontrast madde verilerek yapılan tetkiklerde son derece kaliteli görüntüler sağlanmaktadır (104). Bu teknik renal bozukluğu veya kontrast maddeye karşı yan etki öyküsü olan hastalarda BT anjiyografiye alternatif olarak kullanılabilir. Pelvis ve vena kava inferiordaki trombüslerin saptanmasında yararlı olabilir (5).

2.6.9. Biyokimya

Biyokimyasal incelemede lökositoz, sedimantasyon hızında artış, LDH, ALT ve AST değerlerinde yükselme spesifik olmamakla beraber, tanıyı destekleyebilir. Prokalsitonin, pnömoni ve PTE ayırımında kullanılabilir (5).

2.6.10. D-dimer

D-dimer, koagülasyon sisteminin herhangi bir nedenle aktivasyonu ile çapraz bağlarla oluşan fibrin pıhtısının plazmin tarafından yıkılması sonucu oluşur. VTE'nin, özellikle de PTE varlığının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Normalde trombüs formasyonundan sonra bir saat içinde ortaya çıkar. Yarılanma ömrü 4–6 saat olmasına rağmen PTE'de devam eden fibrinolizis D-dimer konsantrasyonunu en az bir hafta yüksek tutar (105). D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür. Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır enfeksiyonlar, SLE, gebelik vb. durumlarda da test pozitif bulunabilir (1-2,5-7,105).

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 (1,5,7,106).

Normal D-dimer seviyeleri PTE tanısı için çok yüksek negatif prediktif değere sahiptir ancak spesifik değildir (105). D-dimer sonucu kullanılan D-dimer ölçüm yöntemi ve klinik olasılık göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. D-dimer klinik olarak yüksek olasılıklı PTE düşünülen hastalarda çalışılmamalıdır (69). D-dimer negatifliği özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PTE'nin dışlanmasında kullanılır. Hastanede yatan, yaşlı ve komorbiditesi bulunan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşüktür

(1,5,7,69). Bu nedenle kullanımı önerilmemektedir. Yaşa göre D-dimer testinin özgüllüğü değişir. Genç (<50 yaş) hastalarda özgüllük %49-67 iken, yaşlı (≥80 yaş) hastalarda %0-18'e düşer. Bu nedenle PTE düşünülen 50 yaş üzeri hastalarda D-dimer eşik değerleri yaşa göre düzeltilerek kullanılmalıdır (5,7,69). Düzeltme “yaş x 10 µg/L” formülü kullanılarak yapılır. Örneğin, 75 yaşındaki bir hastanın eşik değeri 750 µ/L olarak kabul edilmelidir.

PTE ve DVT dışında diğer bölgelerde oluşan trombozlar sonucunda da D-dimer seviyesi yükselmektedir. Yaygın damar içi koagülopatisi olan hastalarda diğer bozulan hematolojik parametreler yanında D-dimer seviyesi de artmaktadır. Orak hücreli anemili ve talasemili hastalarda da D-dimer seviyesi yükselmektedir (5,7,69,105-106).

2.6.11. Kardiyak Troponinler

Özellikle yeni tanı konmuş PTE olgularının prognoz değerlendirilmesinde artan sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmalarda artmış troponin düzeyleri; mortalite ve hastanedeki komplikasyonlarla ilişkili bulunmuş ve mikroinfarktüsleri tahmin etmede bir belirleyici olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (107).

Kardiyak troponin T ve I (cTnT,I) kardiyak kaslara spesifik enzimlerdir(1,2,5). Masif PTE'ye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta sağ ventrikül kaslarında mikroinfarktüsler oluşabilir. Bu alanlardan troponin salınımı artar. Artmış serum troponin düzeyi sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir (1,2,5,7,69,75). Pozitif bir troponin uygun klinik durumda PTE'nin potansiyel tanısı için bir ipucu verebilmesine rağmen negatif bir değer PTE'yi ekarte etmek için yeterli derecede hassas değildir. Bazı hastalarda kardiyak troponin salınması 6-12 saat kadar gecikebilir. PTE'ye bağlı serum troponin artışı, 40 saat içinde normale döner. cTnT'nin artmış olması erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur (5).

2.6.12. Natriüretik Peptidler

Plazma beyin natriüretik peptid (BNP) seviyeleri akut PTE'li hastalarda sağ ventriküler fonksiyonu değerlendirmek için kullanılan ilave bir test olabilir.

Kalpde ventriküllerde sentez ve sekrete edilen 17 aminoasitli bir kardiyak peptittir. BNP kardiyak miyositlerin gerilimine cevap olarak salınır ve hormonal olarak vazodilatasyon, diürez ve natriürezi uyarır (1,2). Sağ ventrikül kas liflerinde gerilme ve miyokardial hipoksemi olduğunda, seruma salgılanan BNP miktarı artabilir. Beyin natriüretik peptid yüksekliğinin, sağ ventrikül disfonksiyonu ve erken mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (5,7). Troponin, BNP ve NT-proBNP ölçümleri, prognostik değerlendirme amacıyla masif ve submasif PTE olguların nonmasif olgulardan ayırt edilmesinde yararlı olabilir. Bu belirteçlerin KOAH alevlenmesi, sepsis, akut böbrek yetmezliği, travma, rabdomiyoliz ve konjestif kalp yetmezliği gibi durumlarda da yükseldiği akıldan çıkarılmamalıdır (1,5,108).

2.6.13. Arteriyel Kan Gazı

Genel olarak arteriyel kan parsiyel oksijen basıncı ve alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti kullanılır. Akut PTE'li hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanır (1,2,5,109-110). Ancak solunumsal alkalozun akciğer ödemi, pnömoni, gebelik ve sepsis gibi birçok durumda oluşabileceği unutulmamalıdır. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir. Hastaların % 20'sinde AKG ve gradiyent normal olabilir (110).

PIOPED (78) çalışmasında pulmoner anjiyografi ile PTE saptanan ve saptanmayan hastaların ortalama parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) değerleri sırasıyla 70 ve 72 mmHg bulunmuştur. Aynı çalışmada önceden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan hastaların % 26'sında PaO₂ değeri > 80 mmHg saptanmıştır.

Arteriyel kan gazları, hastalığın ciddiyeti hakkında da bir fikir verebilir. Normal PaO₂, normal alveolo-arteriyel fark veya normal ya da artmış parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) PE tanısını ekarte ettiremez. Arteriyel oksijen saturasyonu %95 ve üzerinde ise mortalite hipoksemik hastalara göre daha düşüktür (111).

2.7. Karboksihemoglobin

Karbonmonoksit (CO) renksiz, kokusuz bir gaz olup hemoglobin (Hb) molekülünde oksijenin bağlandığı aynı noktaya bağlanır ve bundan dolayı oksijeni hemoglobinden ayırabilir (21). Bu şekilde kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltır. Bütün insanların kanında bir miktar CO ile bağlı Hb bulunmaktadır. Karbonmonoksit'in hemoglobine bağlanma yeteneği oksijenden 200-300 kat fazla olup oksihemoglobin dissosiyasyon eğrisini sola kaydırır ve şekil olarak sigmoidal görünümünden hiperbolik görünüme çevirir. Bu etkiler sonucu hem kanın oksijen içeriği azalır, hem de oluşan "karboksihemoglobin (COHb)" nedeniyle oksijenin dokulara sunumu azalır. Böylece dokularda hipoksi gelişir, ardından anaerobik glikozisin artmasına ve laktik asidozise neden olur (29). Alveollerdeki sadece 0,4 mmHg'lık CO basıncı, hemoglobine bağlanma açısından normal alveolar oksijenin 1/250 si olup, oksijenle eşit olarak yarışmaya yeterlidir (30).

Ekshale CO artışı astım, bronşiektazi ve üst solunum yolu enfeksiyonu gibi inflamatuvar akciğer hastalıklarında artış göstermektedir (22). Astım hastalarında oral ya da inhaler kortikosteroid tedavisi sonrası exhale CO üretiminin azalması, CO'nun akciğer hastalıklarında inflamasyonun bir indirekt markerı olabileceğini göstermiştir (24). Ekshale CO miktarı kan gazındaki COHb miktarı ile yakından ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda inflamatuvar akciğer hastalıklarında COHb miktarı arttığı gösterilmiştir (22,24). Doksan beş kişilik mekanik ventilatöre bağlı hastalarda yapılan bir çalışmada CO üretiminin multiorgan yetmezliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Kardiyotorasik cerrahi sonrası hastalarda COHb miktarının çok düşük ya da çok yüksek olması mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (26). Yine başka bir çalışmada COHb miktarının akut iskemik hastalıkların ciddiyetiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (23).

Endojen karbonmonoksit üretimi 20. asır ortalarından beri bilinmektedir. Bundan 100 yıl önce kadar Claude Bernard hemoglobine afinitesi yüksek olan CO zehirlenmesini bildirmiştir (27). COHb düzeylerinde artış içinde PTE'nin de bulunduğu bazı kritik hastalıklarda bildirilmiştir (22-28).

Vücudumuzdaki CO'nın esas kaynağı hava kirliliği ve sigara olmakla beraber hemoglobin katabolizması sonucu endojen olarak da oluşabilir. Endojen kaynaklı CO vücutta %1 oranında COHb oluşturur (29,112). CO, nitrik oksit (NO) ile beraber hücre içi cGMP seviyelerini, platelet agregasyonunu ve düz kas gevşemesini modüle eder (28,112). CO guanilat siklaza NO'den daha fazla afinite gösterir. Normal bir insan vücudu saatte yaklaşık olarak 0,42 ml kadar CO üretmektedir. Kadınların menstrüel siklusunun luteal fazında endojen CO oluşumu neredeyse iki katına çıkmaktadır. Ayrıca hamilelerde ve yeni doğmuş bebeklerde de eritrosit yıkımındaki artıştan dolayı endojen CO oluşumu artmaktadır (21). Endojen CO'nın %79'unun kemik iliğindeki eritropoez sonucu oluşan eritrositlerin hem'inden kaynaklandığı tahmin ediliyor. Diğer %21 endojen CO'nın ise diğer hem proteinlerinden kaynaklandığı düşünülüyor (28,112-113).

Karbonmonoksit endojen olarak hemoksijenaz enzim grubu tarafından üretilir. Hemoksijenaz enzimi sitokinler ve nitrik oksit tarafından stimüle edilir. Hemoglobin katabolizmasında hemoksijenaz- 1, hemoksijenaz -2 ve hemoksijenaz- 3 olmak üzere 3 enzim rol oynar (22,25,28-29). Hemoksijenaz enzimi vücutta en çok sırasıyla dalak, kemik iliği, beyin, karaciğer, böbrek ve akciğerlerde bulunmaktadır. Hemoksijenaz- 1 (HO-1) ; biyokimyasal veya biyofiziksel stresle indüklenebilir ve enzimin yaygın olarak bulunan izoformudur. Vasküler endotel, düz kas hücresi, dalak ve karaciğerde yoğun olarak bulunur. HO-1, stress proteini HSP-32 olarak da bilinir (30). HO-1'in bilinen uyaranları arasında hem, hem derivativleri, ısı şoku, ağır metaller, Nitrik Oksit (NO), NO donörleri, okside lipidler, hiperoksi, oksidatif stres, sitokinler, shear stres, şiddetli ışık, glikoz yoksunluğu sayılabilir. HO-1'in artışı, oksidatif stresin genel indikatörü olduğunun göstergesidir (29).

PTE'nin damar yatağını tıkaması ile birlikte önce ölü boşluk ventilasyonu, ardından histamin serotonin gibi mediatörlerin salınımına bağlı olarak terminal bronşiyollerde bronkokonstrüksiyon, ventilasyon-perfüzyon (V/Q) dengesizliği, difüzyon azalması ve şant sonucu hipoksemi gelişir. Hipoksemi HO-1 aktivasyonuna neden olur (28-29). HO-1 karbonmonoksit üretiminin artışına neden olur ve sonuç olarak endojen karboksihemoglobin oluşur. Serebral damarlar ve nöronlarda bol miktarda bulunan hem oksijenaz- 2 (HO-2) enziminin aktivitesi;

nöbet, hipoksi, hipotansiyon, tümör nekroz faktör alfa (TNF α) ile tetiklenir ve yine endojen CO oluşumu artar (29).

Karboksihemoglobin ölçümü invaziv olarak, alınan kan örneğinin laboratuvar incelemesi ile veya non-invaziv olarak pulse ko-oksimetre ile yapılabilir.

2.8. Methemoglobin

Hemoglobinin oksijene reversibl bağlanması ve dokulara oksijen taşıyabilmesi için, hem demirinin ferroz (Fe 2+) durumda tutulması gereklidir. Ferri (Fe 3+) şeklinde, okside demir atomu taşıyan ve oksijen taşıma kapasitesinden yoksun hemoglobine Methemoglobin (MetHb) denilmektedir. Normal sağlıklı insanlarda methemoglobin düzeyi total hemoglobinin %1-2'si kadardır (31-33). Methemoglobinemide, hemoglobinin oksidasyona uğramayan kısmının oksijene yüksek affinite göstermesi ve ek olarak MetHb molekülünün oksijen taşıma yeteneğinin bozuk olması nedeniyle doku oksijenizasyonu bozulur (34). Sepsis, gastrointestinal infeksiyonlar ve orak hücreli anemilerde görülen ağrılı krizler gibi bazı medikal durumlarda, toksik ilaçlar ve kimyasal maddeler ile temas sonrasında MetHb oluşabilir, ancak hücre içi MetHb indirgeyici sistem olan sitokrom- b5 MetHb redüktaz enzim sistemi tarafından konsantrasyonu %1'nin altına indirilir (35). En sık görülen methemoglobinemi nedeni, okside edici kimyasallara maruz kalmadır. Toksinler arasında en sık methemoglobinemi oluşturan neden ise, yüksek dozda kullanılan lokal anesteziklerdir. Methemoglobineminin ikinci en sık nedeni, 6 aydan küçük bebeklerde diyare ve dehidratasyon sonucu gelişen ve ciddi metabolik asidoz ile ilişkili olan idiyopatik formdur. Üçüncü en sık neden ise, nitrat ve nitrit içeren yiyecekleri tüketmektir (36).

İnhale NO genellikle ARDS hastalarında arteriyel oksijenasyonu düzeltmek için kullanılmaktadır. Bir çalışmada iNO geri çekilen hastalarda paralel olarak MetHb ve COHb değerlerinin düştüğü gözlenmiştir (37-40). Dolayısıyla NO miktarının artması MetHb ve COHb miktarlarında artışa neden olabilmektedir. NO aktivasyonun olduğu sepsis ve septik şok gibi klinik durumlarda dolaşıma

salınan büyük miktarda NO MetHb oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (32,41). Bu bağlamda sepsis tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada artmış MetHb düzeyinin sepsisin ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (41). Bunun yanısıra hipoksi ve oksidatif stresin MetHb oluşumunu arttırdığı bilinmektedir. PTE nedeniyle meydana gelen NOS aktivasyonu, hipoksemi ve oksidatif stres endojen olarak MetHb artışına neden olabilir. Kakavas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PTE tanılı hastalarda artmış MetHb düzeyinin PTE ciddiyetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (28).

2.9. Tedavi

2.9.1. Genel tedavi yaklaşımı

VTE'lerin, tedavisiz kalmaları durumunda yaklaşık %30 dolaylarında ölüme neden oldukları kabul edilmektedir. Tedavi görenlerde bu oran anlamlı olarak azalmaktadır (1,2). Pulmoner tromboembolizm (PTE) tanısı konulan hastanın erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak ayırdedilmesi, tedavi seçeneklerini (antikoagülan/trombolitik) ve prognozu belirler.

PTE kuşkusu yüksek olan hastalarda yüksek kanama riski yoksa derhal düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), unfaksiyone heparin (UFH), fondaparinux ve yeni oral antikoagülanlar ile antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Tanı kesinleştğinde heparin veya fondaparinux tedavisi en az beş gün sürdürülmelidir. Düşük riskli nonmasif hastalarda tedavi evde uygulanabilir (5). Hastaların çoğunda heparin tedavisine oral varfarin ile devam edilir. Özellikle kanama riskli yüksek olanlarda ve evde tedavi edilmesi planlanana hastalarda subkutan DMAH tercih edilebilir (1,2,5).

Kanıtlanmış nonmasif ve submasif olgularda, tedaviye ilk 24 saat(eğer fraksiyone olmayan heparin başlanmış ise $aPTT \geq$ normalin 1.5 katı ölçüldüğünde) oral antikoagülan eklenmesi önerilir. Ardışık iki gün INR değeri 2,0-3,0 arasında bulunduğunda, heparin kesilir ve tedaviye oral antikoagülan ile devam edilir (1,2,5,7).

Masif PTE kuşkusunda yüksek doz (aPTT>80s düzeyinde tutacak şekilde) unfraksiyone heparin başlanmalıdır. Antikoagülan tedavinin kontrindike olduğu durumlarda vena kava inferior filtreleri takılmalıdır (114).

Eğer hastanın başlangıç tedavisi oral direkt Faktör Xa inhibitörü (rivaroksaban veya apiksaban) ile yapılmış ise, idame tedavisine aynı ilacın idame dozu ile devam edilir. Yeni oral antikoagülanlardan direkt trombin inhibitörü olan dabigatran veya faktör Xa inhibitörü olan edoksaban, heparin tedavisinin ardından idame döneminde, varfarin yerine kullanılabilecek ilaçlardır (5).

Hipotansiyon ve/veya şok Çizelgesunun geliştiği masif PTE olgularında majör kontrindikasyon yok ise trombolitik tedavi uygulanır. Hipotansiyon gelişmeyen fakat ekokardiyografi ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan hastalarda, erken mortalite belirgin yüksektir. Günümüzde sağ ventrikül fonksiyonlarının bozulduğu submasif PTE olgularında trombolitik ilaç kullanımı tartışmalıdır. Risk değerlendirmesi yapılarak yüksek mortalite riski taşıyan olgularda; eğer kanama riski yüksek değilse kurtarıcı trombolitik tedavi verilebilir (5,7).

Trombolitik tedaviye yanıt alınamayan veya kontrendikasyon bulunan durumlarda embolektomi kararı alınır. Günümüzde katater teknikleri ile mekanik pulmoner embolektomi uygulaması tecrübeli hekimlerce yapılmaktadır. Trombolitik tedavi veya embolektomiye takiben tedaviye antikoagülan ile devam edilir. Trombolitik tedavi sonrası aPTT kontrolü ile unfraksiyone heparin kullanılması önerilmektedir. Daha sonra oral antikoagülana geçilir. Antikoagülan kontrendike olduğu ya da antikoagülan ile kanama gelişen proksimal DVT'li PTE hastalarında veya yeterli antikoagülasyona rağmen tekrarlayan PE ve/veya DVT saptanan hastalarda vena kava inferior'a filtre takılması önerilir (1,2,5,7).

2.9.2. Prognostik Değerlendirme

PTE tanısıyla eşzamanlı olarak, risk sınıflaması ve tedavi kararının verilebilmesi için prognostik değerlendirmenin yapılması gerekir. PTE'de risk gruplamasının aşamaları vardır; hemodinamik durum değerlendirmesi ile başlar ve laboratuvar testlerinin yardımıyla devam eder. Şok veya hipotansiyon (yeni başlayan aritmi, hipovolemi ya da sepsis olmaması halinde, sistolik kan basıncının

>15 dakika süreyle ≥ 40 mmHg düşmesi ya da <90 mmHg olması şeklinde tanımlanır) nedeniyle hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar, doğrudan yüksek riskli gruba girerler (7-8,115). Geriye kalan, yüksek riskli olmayan normotansif hastalarda ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır. PESI veya sPESI testleri ile düşük ve orta riskli hastalar belirlenir (Çizelge 2.9).

Çizelge 2.9. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI)

Değişken	Skor	
	Orijinal PESI	Basitleştirilmiş PESI
Yaş	Yaş/yıl	1 (Yaş>80)
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser öyküsü	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1*
Kr. akciğer hastalığı öyküsü	+10	
Nabız ≥ 110 /dakika	+20	
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	+30	1
Solunum hızı ≥ 30 /dakika	+20	
Vücut ısı <36°C	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
Arteriyel O ₂ satürasyonu <%90	+20	1
2		
PESI		sPESI
Düşük risk	Yüksek risk	
Sınıf I: ≤ 65	Sınıf III: 86-105	
Sınıf II: 66-85	Sınıf IV: 106-125	
	Sınıf V: >125	
		Düşük risk: 0 Yüksek risk: ≥ 1

sPESI: Basitleştirilmiş PESI

PESI sınıf I-II veya sPESI=0 hesaplanan hastalar düşük riskli olarak, PESI sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1 bulunan hastalar orta riskli olarak belirlenir (1,5,116). Sağ Ventrikül işlev bozukluğu belirteçlerinin ve/veya miyokard hasarının varlığı, orta riskli PE grubunu belirler. İşlev bozukluğu ve hasar ile ilgili belirteçlerin her ikisinin de pozitif olduğu orta riskli PTE hastalarında risk, sonuçların uyumsuz olduğu hastalardan daha yüksektir. Erken kötü prognoz için orta-yüksek riskli olan bu grubun, antikoagülan altında yakından izlenmesi ve hemodinamik bozukluk bulguları saptandığında kurtarıcı reperfüzyon tedavisi uygulanması önerilmektedir (1,5,7). Sağ Ventrikül işlev bozukluğu ya da miyokard hasarı ile ilgili kanıt bulunmayan, hemodinamik açıdan stabil hastalarda düşük riskli PTE söz konusudur. Hastadan toplanan diğer klinik veriler ve önceden var olan

komorbid durumlar, risk sınıflamasında kullanılabilir. Risk sınıflamasında anatomik değerlendirme, PTE'nin işlevsel sonuçlarına dayalı değerlendirmeye göre daha az anlam taşır ve klinik pratikte prognoz tayininde kullanılması önerilmemektedir (7).

2.9.3. Erken taburculuk ve evde tedavi

Klinik çalışma sonuçları ve bazı kohort çalışmaları; ayaktan tedavi ile hastanede yatarak tedavi karşılaştırıldığında, komplikasyon riski düşük hastalarda tedavi etkinliği ve güvenlik (nüks, kanama ve mortalite) açısından fark olmadığını göstermiştir (5,117-119). Klinik olarak stabil, kardiyopulmoner rezervi iyi olan, klinik risk skoru düşük (PESI, sPESI), gerektiğinde tedavi merkezine ulaşımı kolay ve tedaviye uyumlu hastaların erken taburcu edilmeleri (5 günden sonra) veya evde tedavileri düşünülebilir. Bu şekilde hastaların %13-51'i evde tedaviye uygun bulunmuştur. Bu hastaların belirlenmesinde sPESI'ye kıyasla PESI skorlamasının kullanılması daha uygundur (118). Evde tedavide genellikle DMAH ve K vitamini antagonistleri kullanılmaktadır. Ancak günümüzde, tedavinin hem akut, hem de idame dönemlerinde aynı ilaçla antikoagülasyona olanak tanıyan, yeni oral antikoagülanlar (rivaroksaban, apiksaban gibi) da kullanılabilir (120).

2.9.4. Genel Destek Tedavisi

Hasta çok çeşitli klinik Çizelgelerla karşımıza çıkacağı için doğru ve hızlı tanı ile birlikte doğru ve hızlı risk sınıflaması yapılmalı ve ona göre tedavi edilmelidir. Destek olarak oksijen başlanmalı, ağrı kontrolü sağlanmalı ve gerekli durumlarda inotropik destek sağlanmalı ve mekanik ventilasyon için hazır olunmalıdır.

Düşük sistemik debi ile sonuçlanan sağ ventrikül yetersizliği yüksek riskli PTE hastalarında başta gelen ölüm nedenidir. Bu nedenle PTE ve Sağ ventrikül yetmezliği olan hastalarda destek tedavisi çok önemlidir. Deneysel çalışmalarda, agresif hacim genişletme tedavilerin hiçbir faydası görülmemiştir (1-2). Aksine sağ ventrikül fonksiyonunu bozarak refleks mekanizmaların devreye girmesi ile kontraktilitesi bozulur. Sağ ventrikül-diyastol sonu volümünün aşırı derecede

artması sağ ventrikül iskemisine, interventriküler şiftin daha da artmasına neden olarak, sol ventrikülün dolmasını bozabilir. Küçük bir klinik çalışmada kardiyak indeksi düşük, normotansif akut PTE hastalarında mL dekstran infüzyonu sonrası kardiyak indeksin 1,6'dan 2,0 L/dak/m² çıktığı izlenmiştir. Görüldüğü kadarıyla orta dereceli sıvı tedavisi kardiyak indeksin artmasına yardımcı olabilmektedir. Bu nedenle, başlangıç sıvı replasmanın 250-500 mL olması, daha sonraki sıvı replasmasının ise hemodinamik ve ekokardiyografik değerlendirmeye göre yapılması uygun olacaktır (5). Santral venöz basıncın 12-15 cmH₂O'nun üzerinde olduğu durumlarda sıvı yüklenmesinden kaçınılmalı, vazopresör ve inotrop ajanlarla tansiyon yükseltilmeye çalışılmalıdır (1-2,5).

Hemodinamik olarak stabil olmayan masif PTE hastalarında, sıvı replasmanı hastanın durumunu düzeltmez ise, vazopresör ilaçlara acil olarak başlamak gerekir. Bu amaçla norepinefrin, dopamin ve epinefrin kullanılabilir (5). Norepinefrin periferik vasküler alfa-reseptör stimülasyonu ile sistemik kan basıncı artışı neden olur. Ayrıca direkt pozitif inotropik etkisi yoluyla sağ ventrikül koroner perfüzyon değiştirerek sağ ventrikül işlevini artırabilir. Dobutamin gibi pozitif inotrop ajanlar kardiyak outputu artırarak, doku oksijenasyonuna yardımcı olabilir (121). Ancak bu ilaçlar potent vazodilatör olduklarından hipotansiyonu artırabilir. Bu nedenle, masif PTE hastalarında tansiyonu yükseltmek için vazopresör ilaçlarla destek tedavisine başlamak, buna rağmen şok ve hipotansiyon devam ediyorsa, inotrop ajan eklemek gerekir (5).

Venöz tromboembolizmlı hastalarda pulmoner arter basıncını düşürmek için inhale nitrik oksit, sildenafil infüzyonu, inhale prostosiklin ve levosimendan'ın kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (5,122-123). Bunlar içinde inhale nitrik oksit, pulmoner arter basıncını düşürüp, kardiyak indeksi arttırarak en fazla yararı sağlar. Trombolitik tedavi veya kateter/cerrahi embeloktomi uygulanmasında gecikme olan ya da bu uygulamalara kontraindikasyonu bulunan hastalarda, vazopresörlere refrakter hipotansiyon ve şok Çizelgesu devam ediyorsa, vazodilatör tedaviler denenebilir (5).

Hipoksemi ve solunum yetersizliği, masif ve bazı submasif PTE hastalarında, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu sonucu oluşan, en önemli

komplikeasyondur. Sağ atrial basınç - sol atriyal basıncı aştığında gelişen patent foramen ovaleye bağlı şant nedeni ile hipoksemiye kötüleştirilebilir. Hipoksemi genellikle oksijen verilmesi ile düzeltilir. Nazal kanül veya yüz maskesi ile saturasyon %92'nin üzerinde olacak şekilde düzenlenmelidir (5). Oksijen destek tedavisi artmış olan pulmoner vasküler direncin ve sağ ventrikül iskemisinin daha da kötüleşmesini önler. Oksijen destek tedavisine rağmen solunum yetmezliği derinleştğinde, O₂ desteği mekanik ventilasyon ile sağlanmalıdır (1,2,5,7)

Mekanik ventilasyon gerektiğinde, olumsuz hemodinamik etkileri sınırlamak için alınması gereken önlemler vardır. Özellikle, mekanik ventilasyon tarafından uyarılan pozitif intratorasik basınç, venöz dönüşü azaltarak ve masif PE hastalarında sağ ventrikül yetersizliğini kötüleştirir. Bu nedenle, pozitif ekspiriyum sonu basınç (PEEP) dikkatli uygulanmalıdır. Mekanik ventilasyonun kaçınılmaz olduğu durumlarda, plato basınç seviyesini 30 cmH₂O'nun altında tutacak şekilde PEEP minimum düzeyde tutulmalı ve düşük tidal volüm (yaklaşık olarak 6 mL/kg) kullanılmalıdır (7).

2.9.5. Antikoagülan Tedavi

American College of Chest Physicians (ACCP)'nin önerilerine göre DVT veya Pulmoner emboliden şüphelenilen herkese antikoagülan tedavi başlanmalıdır (124). Antikoagülanlar, yeni trombüslerin oluşmasını ve dolayısı ile mevcut trombüsün genişlemesini önler. Ancak pıhtıyı eritme etkisi yoktur. Bu nedenle ilk saatlerdeki mortalite üzerine etkisi yoktur (1,2,5). Antikoagülan ilaçlar; standart (unfraksiyone) heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), parenteral direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid, K vitamini antagonistleri (KVA) ve yeni oral antikoagülanlardır (YOAK).

Hızlı antikoagülasyon i.v. SH veya s.c. DMAH veya s.c. fondaparinux gibi parenteral antikoagülan ajanlarla ve YOAK'lar ile sağlanır. Daha sonra tedaviye genellikle oral K vitamini antagonistleri veya YOAK'lar ile devam edilir. En az üç ay süresince (3-6 ay) uygulanan antikoagülan tedavi (sekonder profilaksi) nöks ve erken mortaliteyi belirgin olarak azaltır. Sekonder profilaksi özellikle erken nöks ve mortalitede belirgin azalma sağlar (5).

2.9.5.1. Standart heparin (SH)

Elli yılı aşkın süredir kullanımda olan fraksiyone olmamış heparin, primer olarak trombin, faktör Xa, IXa ve XIa gibi koagülasyon faktörlerini inhibe eden antitrombin III'e bağlanarak etki gösterir. Bu durum yeni pıhtı oluşumunu engellerken, vücudun doğal trombolitik aktivitesinin mevcut pıhtıyı eritmesine olanak sağlar (1-2).

Plazma yarılanma ömrü doza bağlı olarak 30 dakika ile 3 saat arasında değişir. İntravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır (5). Heparinin yükleme dozu verildikten sonra intravenöz infüzyon idame şeklinde uygulanır. Subkutan UFH uygulamasında monitörizasyona gerek yoktur. Bu uygulamada subkutan 333 IU/kg yükleme dozunu takiben günde iki defa subkutan 250 IU/kg dozda devam edilir (125). Fraksiyone olmayan heparin ile geleneksel uygulama; 5000-10000 ünite İV bolus UFH'i takiben 1000-1250 Ü/saat olacak şekilde heparin infüzyonu şeklindedir. Ancak son yıllarda ağırlığa göre heparin uygulaması önerilmektedir. Başlangıçta yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin İV bolus uygulanır (Çizelge 2.10). Ardından, 18 IU/kg/saat veya 1300 IU/saat hızda %5 dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyona geçilir. Fraksiyone olmayan heparinin antikoagulan etkisi ve kanama riski, aPTT ile yakından izlenmelidir (126). aPTT'nin normal değeri 25-35 saniyedir. Heparin için önerilen "hedef aPTT değeri", hastanın bazal kontrol değerinin, ya da normal aPTT'nin üst değerinin 1,5 katı olmalıdır (127). aPTT değerleri ilk 24 saat içinde hedef düzeye ulaşmaz ise nüks riski 15 katına kadar artabilir. İdame aPTT değeri, kontrol değerinin veya normal aPTT üst değerinin 1.5-2.5 katı arasında olmalıdır (128). Aktive parsiyel tromboplastin zamanı istenen düzeye çıkana kadar ilk 24 saat boyunca "her altı saatte bir" aPTT değeri ölçülür. Günlük heparin dozu bu düzeyin üzerine çıkılmasına rağmen, aPTT hedef aralığa ulaşmıyorsa "heparin direnci" düşünülmelidir (5). İlk 24 saat içinde tedaviye varfarin eklenir. Ardışık iki gün INR değeri 2,0-3,0 arasında bulunduğunda SH kesilir. Heparinin en sık görülen yan etkisi kanamadır. Majör kanama komplikasyonu %0-2 arasındadır (1,2,5). Kanamanın şiddetine göre ya daha düşük dozda heparin yeniden başlanır ya da alternatif tedavi veririr. Aktive parsiyel tromboplastin zamanının aşırı uzaması, son bir ay içinde ameliyat öyküsü, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer

hastalığı, ciddi trombositopeni ($<50.000/\text{mm}^3$) ile birlikte antiagregan tedavisi (aspirin, klopidoğrel vb.) gibi durumlarda kanama riski yüksektir.

Çizelge 2.10. Vücut ağırlığına göre SH uygulaması

Değişken	Heparin Dozu
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus, sonra 18 IU/kg/saat infüzyon
aPTZ* <35 sn (1,2 x kontrol)	80 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 4 IU/kg/saat artırır
aPTZ 35-45 sn (1,2-1,5 x kontrol)	40 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 2 IU/kg/saat artırır
aPTZ 46-70 sn (1,5-2,3 x kontrol)	Heparin dozlarında değişiklik yapma
aPTZ 71-90 sn (2,3-3,0 x kontrol)	İnfüzyon hızını 2 IU/kg/saat azalt
aPTZ >90 sn ($>3,0$ x kontrol)	İnfüzyonu 1 saat durdur, sonra infüzyon hızını 3 IU/kg/saat azalt

*aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Heparin, sodyuma aşırı duyarlılığı olan hastalarda, ağır trombositopeni varsa, disemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalarda ve intrakraniyal kanama kuşkusunda heparin mutlak olarak kontraindikedir (Çizelge 2.11) (5).

Çizelge 2.11. Heparin tedavisinin kontraindikasyonları

Göreceli Kontraindikasyonlar	Kesin Kontraindikasyonlar
Hemorajik diyatez	Heparin sodyuma aşırı duyarlılığı olan hastalar
Epidural anestezi	Intrakranial kanama kuşkusuna olan hastalar
Peptik ülser	Ağır trombositopeni ($<50.000/\text{mm}^3$) varlığında
Göz cerrahisi	Heparine bağlı trombositopeni öyküsü
Beyin cerrahisi operasyonu geçirilmiş olması	Disemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalarda
Malign hipertansiyon	

Heparinin antidotu olan protamin sülfat; UFH'nin tamamını DMAH'lerin ise %30-70'ini nötralize etmektedir. Protamin sülfat ile son 60-90 dakikada verilen UFH nötralize edilebilir. Protamin allerjisi olanlarda heparin antagonisti

olarak toluidin mavisi kullanılabilir. UHF'nin nadir görülen ancak yaşamı tehdit edebilen diğer bir komplikasyonu ise trombositopeni (heparinle indüklenen trombositopeni = HIT) dir. HIT oluştuğunda UFH ve DMAH kontrendikedir (1,5,7).

Heparin, hamilelik ve laktasyon döneminde güvenle kullanılabilir. Heparin, aldosteron salgısını azaltarak hiperkalemi riski yaratabilir. Tedavi uzadıkça bu risk artar; bu nedenle tedavi bir haftadan uzun sürerse potasyum düzeyleri ölçülmelidir. Heparinin diğer yan etkileri, osteoporoz, serum aminotransferazlarında yükselme, hiperkalemi, eozinofili, deri reaksiyonları, allerjik reaksiyonlar ve alopesidir (1,2,5,7).

2.9.5.2. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)

DMAH'lar heparinin enzimatik veya kimyasal depolimerasyonu ile elde edilirler. Fraksiyone olmamış heparinin plazma proteinlerine daha az bağlanan fragmanlarıdır. Bundan dolayı DMAH'lerin biyoyararlanımı daha yüksek, yarı ömürleri daha uzun ve daha öngörülebilir doz yanıt ilişkisi vardır. Günde bir veya iki kez subkutan uygulanmaları da avantaj sağlar. Ortalama molekül ağırlıkları 5000 Dalton'dur. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin standart heparinden farkı, faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilmeleridir (1,2,5,7).

DMAH'lar UFH ile karşılaştırıldığında trombotik nöks, majör kanama ve mortalite yönünden daha düşük oranlar bildirilmiştir. Uzun süreli kullanımda fraksiyone olmamış heparine göre trombositopeni ve osteoporoz riski daha düşüktür. Böbrek yoluyla atılan ve plasentadan geçmeyen DMAH'ler, UFH gibi gebelerde derin ven trombozu ya da PE tedavisinde kullanılırlar. Profilaksi amacıyla kullanılan dozları sabittir (1,2). Genellikle günde iki kez verilmekle birlikte günde tek doz uygulanan preparatları da mevcuttur. PTE tedavisinde kullanılan DMAH'ler ve tedavi dozları Çizelge 12'de verilmiştir. Eliminasyon yarı ömrü subkutan uygulama sonrası 3-6 saat arasında olup, standart heparinin aksine dozdan bağımsızdır (5,7). Bu yüzden DMAH'ler kiloya uygun dozda laboratuvar izlem gerektirmeden uygulanabilir. Özel koşullar dışında protrombin zamanı (PZ) ve aPTZ'de herhangi bir uzamaya yol açmamaları nedeniyle, kullanımları sırasında monitorizasyona gerek yoktur (5).

2.9.5.3. Fondaparinuxs

Faktör Xa'nın sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Antitrombin III'e bağlanıp, faktör Xa'nın nötralizasyonunu 300 kat artırarak trombin oluşumunu önler. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz s.c. uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez. Venöz tromboembolizmin hem profilaksi hem de tedavisinde kullanılabilir (5). Fondaparinuxs hemodinamik olarak stabil olan akut PTE'li hastalarda intravenöz heparin kadar güvenilir ve etkili bulunmuştur (129).

Kanama riski DMAH'lerden daha fazladır ve antidotu yoktur. Ancak ülkemizde şu anda sadece ortopedik kalça operasyonları sonrası profilaksi için onayı bulunmaktadır. Heparine bağlı trombositopenide, yatan hastalarda sağlık raporu ile kullanılabilir. Ayaktan hastalarda, yalnızca Sağlık Bakanlığına indikasyon dışı başvuru ile geri ödemesi bulunmaktadır (5).

Tedavi dozu vücut ağırlığına göre değişmektedir. Tedavi dozu 50 kg'ın altında olan hastalarda 5 mg/gün, 50-100 kg arası hastalarda 7,5 mg/gün ve 100 kg'ın üstü hastalarda 10 mg/gün'dür (Çizelge 2.12). Tıpkı diğer parenteral antikoagülanlar gibi fondaparinuxs tedavisi de en az beş gün sürdürülmelidir (5).

Çizelge 2.12. DMAH ve fondaparinuxs tedavi dozları

	Dozaj	Doz aralığı
Enoksaparin	1.0 mg/kg veya 1.5 mg/kg*	12 saatte bir *Günde tek doz
Tinzaparin	175 U/kg	Günde tek doz
Dalteparin	100 IU/kg** veya 200 IU/kg***	**12 saatte bir ***Günde tek doz
Nadroparin	86 IU/kg veya 171 IU/kg	12 saatte bir Günde tek doz
Fondaparinuxs	5 mg(<50 kg) 7,5 mg (50-100 kg) 10 mg(>100 kg)	Günde tek doz

2.9.5.4. K Vitamini antagonistleri (KVA)

Günümüzde oral antikoagülan ilaç olarak sodyum varfarine, acenocoumarol ve fluidione bulunmaktadır. Bu ilaçlar bağırsaktan emilir ve başlıca albümin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır. Biyolojik olarak aktif kısım ise serbest kısımdır. Varfarin güçlü antitrombotik etkiye sahip bir ilaçtır (1-2). Örneğin, atrial fibrilasyonu olan hastalarda iskemik inme sıklığını %70 oranında ve düşük riskli derin ven trombozlu hastalarda ise tekrarlama olasılığını %90 oranında azaltmaktadır. Ancak varfarin kullanımı kısıtlayan önemli faktörler; etki başlangıcının geç oluşu, pek çok ilaç ve diyetel faktörden etkilenmesi, laboratuvar izleminin gerekliliği, antikoagulan tedavi başlangıcında düşük olabilen protein C ve S düzeyinin daha da düşebileceğinden varfarine bağlı deri nekrozları görülebileceğidir.

Oral antikoagülanlar K vitaminine bağlı olan dört koagülasyon faktörünün (FII, FVII, FIX, FX) karaciğerde sentezini inhibe ederek etki gösterirler (1,2). Heparin tedavisinden oral antikoagülan tedaviye geçiste oral antikoagülanların etkisi hemen başlamadığından dört-beş gün DMAH ile birlikte kullanılmalıdır (1-2,5,7,130-131).

Geleneksel tedavide başlangıç dozu 5 mg/gündür; ancak son yayınlarda kanama riski düşük olanlarda ilk iki gün 10 mg/gün verilmesi önerilmektedir (5). Böylece INR değerinin daha çabuk ≥ 2 değerine ulaşılması ve hastanede kalış süresi kısılması sağlanır. Kanama riski olanlar ve yaşlı hastalarda (>75 yaş) varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması önerilir (124). Antikoagülan tedaviye tek başına, doğrudan KVA'lar ile başlanmamalıdır. Bunun nedeni KVA'ların sadece pıhtılaşma faktörlerini değil aynı zamanda antikoagülan etkisi olan "protein C" ve "protein S"yi de inhibe etmeleridir. Ayrıca varfarin etkisi için ortalama 36 saatlik süreye gereksinim vardır (5). Bu süre içinde hastada mevcut hiperkoagülabilitate önlenemeyecektir. Yarılanma ömürleri yaklaşık 7 saat gibi az olan doğal antikoagülanların plazma düzeyleri daha da azalacağından özellikle deride görülen trombotik olaylar (varfarine bağlı deri nekrozu) gelişebilir. INR değeri istenen aralığa ulaştıktan sonra; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır (1,2,5). Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, konjestif

kalp yetmezliği olanlarda, sık diyare varlığında, diyetle K vitamini alımı arttığında (yeşil yapraklı sebze ağırlıklı diyet) veya azaldığında bu değerlendirmeler daha kısa aralıklarla yapılmalıdır (1,2,5).

Çizelge 2.13. Varfarin ile etkileşen besinler

Grup	Örnekler
INR'yi düşüren besinler	Brokoli, marul, yeşil lahana, ıspanak, yeşil yapraklı sebzeler, bezelye, karaciğer yumurta sarısı, buğday kepeği, yulaf gibi tahıllar, kaşar peyniri, soya ve zeytinyağı
INR'yi yükselten besinler	Kırmızıbiber, balık yağı, papatya, melek otu, solucan otu, sarımsak, keten tohumu, zencefil, yeşil çay, atkestansei, tekesakalı, kavak tomurcuğu, zerdeçal, aslan kuyruğu

Çizelge 2.14. Varfarin ile etkileşen ilaçlar

Etkinliği arttıranlar	Etkinliği azaltanlar
Antibiyotikler	Alkol
Makrolidler, Penisilin G, Sefalosporinler Kloramfenikol, Florokinolonlar	
Antidepresanlar	Tüberküloz ilaçları
Fluksetin, Sertralin	Rifampin
Antifungallar	Antifungallar
Kapesitabin, Flukonazol, İtrakonazol	Griseofulvin
Mikonazol (intravajinal, oral, sistemik)	
Antikonvülsanlar	Antikonvülsanlar
Fenitoin, Valproat	Karbamazepin
H₂-reseptör antagonistleri	Antipsikotikler
Simetidin, ranitidin	Haloperidol
Hipolipidemik ilaçlar	Hipolipidemikler
Klofibrat, simvastatin	Atorvastatin, pravastatin
İmmüsupresif ilaçlar	İmmüsupresifler
Kortizon	Azatiopurin
Non-steroidal anti-inflammatuarlar	Antitroid ilaçlar
Asetaminofen, aminosalisilik asit, aspirin, diklofenak, piroksikam	Metimazol, propiltiourasil
Proton pompa inhibitörleri	Barbitüratlar
Lansoprazol, omeprazol	Fenobarbital, sekobarbital
Vitaminler	Vitaminler
E vitamini	C vitamini (yüksek doz), K vitamini

Varfarin'in tedavi serum düzey aralığı dar olduğundan, komplikasyonları ile nadir olmayarak karşılaşılabılır. INR>4-5 olduğunda kanama riski özellikle artar. Risk artışı altta yatan hastalık; gastrik ülser, serebral damarsal sorunlar, ileri

yaş ve tümör varlığı ile ilişki gösterir (1-2,130-131). Varfarin etkisini azaltmak için taze donmuş plazma veya intravenöz (İV) vitamin K kullanılır. Taze donmuş plazma hızla etki eder ancak etki süresi kısadır. Vitamin k ise ciddi kanamalarda hemen kullanılmalıdır; ancak koagülasyona eğilimi arttırdığı unutulmamalıdır.

Varfarin kanama dışında, daha nadir olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, alopesi, dermatit ve ürtiker yapabilir. KVA'lar plasentadan kolayca geçtikleri için teratojenik etkiye sahip olduklarından gebelikte, özellikle ilk trimesterde kullanımı mutlak kontraindikedir. Emziren annelerde oral antikoagülanlar, süte geçerler fakat bebekte kanama riski oluşturmazlar (1-2,5,7). Protein C eksikliği olan olgularda, 10 mg/gün ve üzeri dozda verildiğinde ciltte nekroz oluşturabilir. Varfarin grubu oral antikoagülanlar pek çok ilaç ve besinle etkileşimde bulunurlar (Çizelge 2.13 ve Çizelge 2.14) (1-2,5,7,130-131).

Bu nedenle klinisyenin tedavi sırasında diğer ilaçların kullanımı konusunda dikkatli olması ve ayrıntılı öykü alması önemlidir. Varfarin dozunun günde 15 mg ya da haftada toplam 105 mg'ın üzerine çıkılmasına rağmen INR istenilen etkin düzeye ulaşamamış ise varfarin direnci söz konusudur. Bu durumda bakılabiliyorsa VCORC1 (vitamin K epoksi redüktaz kompleksi subunit 1) veya CYP2C9 (sitokrom p450 2C9) polimorfizimlerine bakılması gerekir (5,130).

Tedavide yakın takip yapılabilecekse daha yüksek doza çıkılması (145 mg/hafta), takip edilemeyecekse DMAH veya YOAK'lar ile devam edilmesi uygun olacaktır. Varfarin yetersizliği ise, INR'nin etkin düzeyde olmasına karşın trombüs oluşumunun engellenemediği, nükslerin devam ettiği durumu tanımlar (5).

2.9.5.5. Yeni oral antikoagülanlar(YOAK)

Bir vitamin K antagonisti olan varfarin 50 yıldan daha uzun bir süredir tromboembolik hastalıkların tedavisinde birinci seçenek olarak kullanılmaktadır. Varfarinin tromboembolik hastalardaki klinik etkinliği tatminkardır. Ancak dar tedavi aralığı, çoklu ilaç ve besin etkileşimi bu ilacın güvenilirliğini ve faydasını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle, son yıllarda oral yoldan kullanılabilen, yiyeceklerle veya diğer ilaçlarla etkileşimi olmayan, yan etkisi az, sabit dozda verilebilen ve laboratuvar izlemi gerektirmeyen yeni oral antikoagülan (YOAK) ilaçların geliştirilmesi üzerine yoğunlaşmış ve bu ihtiyacı karşılayacak

ilaçların klinik kullanımı söz konusu olmuştur. Dabigatran eteksilat, rivaroksaban ve apiksaban birçok randomize kontrollü çalışmada olumlu etkinlikler göstererek tedavi kılavuzlarında yer almışlardır (5,7,132).

Rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban direkt faktör Xa üzerine, dabigatran ise trombin üzerine direkt/selektif olarak inhibitör etki gösterirler (Çizelge 2.15).

Çizelge 2.15. YOAK farmakolojik özellikler

Özellik	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
Hedef molekül	Trombin	Faktör Xa	Faktör Xa
Ön ilaç	Evet	Hayır	Hayır
Biyoyararlanım (%)	6	80	50
Zirve etki zamanı	1-3 saat	2-4 saat	1-3 saat
Kullanım	Günde 2	Günde 1	Günde 2
Yarılma zamanı (s)	12-17 saat	9-12 saat	9-14 saat
Renal atılım (%)	80	65	25
Antidot	Yok	Yok	Yok
Diyalizle atılım	Var	Yok	Yok

Akut VTE tedavisinde yeni nesil oral antikoagülanların varfarin tedavisinden daha kötü olmadıkları ve kanamalı inme, kafa içi kanama riskinde anlamlı bir azalmaya yol açtıkları, majör kanama riskinde varfarine kıyasla belirgin artışa yol açmadıkları gösterilmiştir (133). Uzun süreli tedavide dabigatran/varfarin/plasebo kontrollü çalışmalarda; oral dabigatranın en az varfarin kadar etkili olduğu bildirilmiştir (134-136). Yeni oral antikoagülanlar; oral olmaları, hızlı etkileri, yarı ömürlerinin kısa olması, laboratuvar takip gerektirmemeleri, seyrek intrakraniyal kanama yapmaları, yiyecek ve ilaçlarla etkileşimlerinin az olması gibi avantajlara sahiptirler (5).

Ancak bu ilaçların antidotlarının her yerde bulunmaması, kısa yarı ömürleri nedeniyle bir-iki doz atlandığında etkilerinin kaybolması, geçerliliği ispatlanmış izlem metodlarının bulunmaması; obezite, yaşlılık, renal yetersizlik, kanser gibi özel durumlarda doz ayarlaması ve yönetim algoritmalarına sahip olmamaları günümüzde henüz giderilememiş dezavantajlarıdır (5,7,132).

Gebelerde, kanser hastalarında ve masif PTE olgularında, henüz yeterli kanıt olmadığından, kullanılmaları henüz önerilmemektedir. Yeni oral antikoagülanlar, ileri yaş ve birden fazla komorbiditesi bulunan hastalarda yüksek kanama riski nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır (5,133-136).

2.9.5.5.1. Rivaroksaban

Rivaroksaban, direkt etkili oral faktör Xa inhibitörüdür. Hızlı etkili olduğundan, tedavi baş langıcında parenteral antikoagülanlar kullanmaya gerek yoktur. Yarı ömrü 6-9 saat düzeyindedir. Hem karaciğer, hem de böbrek yoluyla atılır (137).

DVT ve nonmasif PTE için akut dönemde 3 hafta süre ile 2 x 15 mg/gün dozunda kullanılır. Ardından 20 mg/gün tek doz olarak uzun süreli idame tedavisine (sekonder profilaksi) geçilir. Ülkemizde de bu şekilde ruhsatlıdır. Etkinliği açısından yemeklerle birlikte alınmalıdır (138). Terapotik doz aralığı kreatin klirensine göre ayarlanır. Kreatinin klirensi >50 mL/ dk. olan hastalarda 20 mg/gün, kreatinin klirensi <50 mL/ dk. olan hastalarda 15 mg/gün dozu uygulanır. Kreatinin klirensi <15 mL/dk. olan hastalarda kullanımı kontraindikedir (5,133,138).

Rivaroksaban kullanımı sırasında monitorizasyona gerek yoktur. En sık görülen yan etkisi kanamadır. Majör kanama oranı %1 ve tüm klinik olarak saptanan kanama oranı %9.4 dür (5,7,133,138). Diğer yan etkileri kas-iskelet ağrısı, yara sekresyonunda artış, kabarcıklar, kaşıntı, üst abdominal ağrı ve senkoptur (5,133,134). Kanama ve nüks açısından enoksaparin ile benzer özellikler taşımaktadır. Antidotu andeksanat alfa son yıllarda bazı ülkelerde kullanılmaktadır (139). Kanser hastaları ve gebelikte kullanımı ile ilgili olarak yeterli çalışma olmadığından bu olgularda kullanılması önerilmez.

K vitamini antagonisti kullanan hastalarda rivaroksabana geçişlerde INR değeri önemlidir. INR değeri 2,5 ve altında ise KVA hemen kesilerek doğrudan 20 mg rivaroksaban başlanabilir. Akut dönem tedavisi tamamlandıktan sonra rivaroksabandan KVA'ya geçiş gerektiğinde, rivaroksaban kesilmeden KVA başlanır. INR değeri 2'nin üzerine çıktığında rivaroksaban kesilir. DMAH kullanan hastalarda ilacın son dozundan 12 saat sonra rivaroksaban

başlanabilirken; rivaroksaban kullanan olgularda ise ilacın verildiği son dozdan 24 saat sonra DMAH başlanabilir. Rivaroksaban kullanan olgularda düşük kanama riskli işlem yapılmasından 24 saat önce ilacın kesilmesi yeterliyken, kanama riski yüksek işlem yapılacaksa, ilaç 48 saat önce kesilmelidir (138).

2.9.5.5.2. Dabigatran eteksilat

Dabigatran eteksilat direkt trombin inhibitörü olan bir YOAK'dır. Dabigatran eteksilat alındıktan sonra karaciğerde aktif formu olan dabigatrana dönüşür ve ardından trombine yüksek afinite ve spesifite ile bağlanır. Alındıktan 1-2 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşır. Yarılanma ömrü 12-17 saattir. Renal yolla atılır (137). Sekonder profilakside varfarin kadar etkili ve benzer kanama yan etkisine sahip bulunmuştur. Nonmasif PTE'nin uzun süreli idame tedavisinde 2x150 mg/gün dozunda kullanılabilir. Seksen yaşın üzerinde, gastrit, özofajit ve gastroözofageal reflü varlığında 2x110 mg/gün önerilmektedir (5,133,138).

Dabigatran tedavisi esnasında monitörizasyona gerek yoktur. Tedavi esnasında PT, aPTT, ekarin pıhtılaşma zamanı (ecarin clotting time), trombin zamanı uzayabilir. Dabigatran etkinliği ekarin pıhtılaşma zamanı ile monitörize edilebilse de yaygın olarak kullanılmamaktadır (138).

Dabigatran eteksilat tartarik asit tanecikleri ile kaplı olması nedeniyle majör yan etkisi dispepsi ve bir antikoagülan olması nedeniyle diğer yan etkisi kanamadır. Bir ön ilaç olan dabigatran eteksilat P-glikoprotein (Pgp) akış taşıyıcısının substratıdır (137). Bu nedenle plazma konsantrasyonu güçlü P-gp inhibitörleri (amiodaron, verapamil, klaritromisin ve ketakonazol) ile artarken güçlü P-gp indükleyicileri (rifampisin, karbamazepin ve fenitoin) ile azalmaktadır. Bununla beraber etkinliği veya güvenirliliği konusunda herhangi bir önemli etkileşim saptanmasa da doz ayarlanması gerekebilir. P-gp indükleyicileri ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Proton pompa inhibitörleri gastrik Ph'ı arttırarak absorpsiyonunu %12.5 azaltsa da etkinliğinde herhangi bir azalma saptanmamaktadır (137-138).

K vitamini antagonisti kullanan hastalarda dabigatrana geçişlerde INR değeri önemlidir. K vitamin antagonisti kesilir, INR değeri 2'nin altına indiğinde

dabigatran başlanabilir. Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan hastalarda ilacın son dozundan 12 saat sonra dabigatran başlanabilirken; dabigatran kullanan olgularda ise ilacın verildiği son dozdan 12 saat sonra DMAH başlanabilir (138).

2.9.5.5.3. Apiksaban

Oral, direkt faktör Xa inhibitörüdür. Nonmasif VTE tedavisinde akut dönemde 7 gün 2x10 mg, uzun süreli idame tedavisinde 2x5 mg/gün olarak önerilmektedir. Akut dönemde standart tedavi kadar etkin olduğu ve uzun süreli idame tedavisinde varfarine göre daha az majör kanama yaptığı bildirilmiştir (5,138).

2.9.5.5.4. Edoksaban

Oral, direkt faktör Xa inhibitörüdür. Eliminasyon yarı ömrü 8-10 saattir. Yapılan faz III çalışmada akut VTE'li hastalarda en az beş günlük heparin tedavisini takiben 60 mg/gün tek doz verilen edoksabanın varfarin kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada edoksaban grubunda daha az sıklıkta kanama meydana geldiği bildirilmiştir (5,133,137-138).

2.9.5.6. Antikoagülasyon Tedavi Süresi

İmmobilizasyon, cerrahi veya travma gibi geri döndürülebilir risk faktörleri olan ve ilk kez tromboembolik olay geçiren hastalar varfarin tedavisini 3 ay boyunca almalıdır. Bu hastalardaki geçerli öneri antikoagülasyon tedavisinin en az 3 ay olmasıdır ancak tedavi süresi uzatılmak istenirse bu sürenin sonunda hasta tekrar değerlendirilmelidir. Antitrombin III eksikliği, protein S, C ve faktör V Lieden mutasyonu veya antifosfolipid antikorları olması gibi geri dönüşümsüz risk faktörleri olan hastalar daha uzun süreli antikoagülan tedavi almalıdırlar (1,2,5,7).

2.9.6. Trombolitik Tedavi

Akut masif PE, çok ani gelişen ve antemortem tanısı çoğunlukla konamayan bir durumdur. Bu olguların %11'i ilk bir saat, %43-80' i ilk 2 saat ve % 85'i ilk altı saat içinde ölürlar (2). Trombolitik tedavinin 1970'li yıllarda

devreye girmesi ile özellikle masif emboli tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. 1990'ların başında trombolitik tedavinin; anjiyografi bulgularında, pulmoner arter basıncında ve perfüzyon sintigrafisi bulgularında önemli ölçüde düzeltilmeler sağladığı ortaya konmuştu (1-2). Trombolitik ilaçlarla trombus rezolüsyonunun ilk 24 saat içinde heparine göre çok hızlı olduğu, buna karşılık izleyen 5-7 gün sonunda pulmoner perfüzyondaki düzeltilmenin benzer düzeyde kaldığı gösterilmiştir (1,5).

Hemodinamik olarak stabil hastalarda trombolitik tedavinin mortalite ve emboli rekürrens riskini azalttığı ispatlanamamıştır. Trombolitik tedavinin küçük periferik embolilerin rezolüsyonunu arttırarak, egzersizde alınan hemodinamik cevabı iyileştirdiği gösterilmiş, fakat uzun vadede semptomatik tromboembolik pulmoner hipertansiyon riskini azaltıp azaltmayacağı henüz bilinmemektedir (140). Trombolitik tedavi ile kanama riski antikoagülan tedaviye göre daha yüksektir. Trombolitik tedavi için ana indikasyon; kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun geliştiği (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya gözlem altında 15 dakika içinde arteriyel kan basıncının bazal değere göre ≥ 40 mmHg düşmesi) masif pulmoner embolizmdir (1-2,5,7). Yapılan çalışmalar, sistemik hipotansiyonun bulunmadığı, fakat ekokardiyografik incelemede sağ ventrikül fonksiyonlarının bozulduğu submasif emboli olgularında da trombolitik tedavinin heparin tedavisine göre mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (140). Hemodinamik stabilitenin olmadığı veya ciddi solunum yetersizliği içinde bulunan hastalarda da (önceden kardiyopulmoner hastalık varlığı) embolinin büyüklüğüne bakılmaksızın trombolitik tedavi uygulanması tavsiye edilmektedir. Ekokardiyografi ile sağ kalp fonksiyonları normal bulunan orta büyüklükteki pulmoner emboli olgularında aynı zamanda masif derin ven trombozu saptandığında trombolitik tedavi indikasyonu vardır. Trombolitik tedavi ilk 48 saat içinde uygulandığında daha etkilidir. Etkinliği ilk 7 günden sonra belirgin olarak azalmaktadır. Semptomların başlangıcından itibaren 14 gün geçtikten sonra uygulanması önerilmez (1, 5, 7).

Streptokinaz (SK), ürokinaz (UK)ve rekombinant doku plasminojen aktivatörü (rt-PA) trombolitik tedavi için kullanılan üç ana ajandır. Streptokinaz,

beta-hemolitik streptokok kültüründen elde edilen bir polipeptiddir. Diğerlerine göre daha ucuz olmasına karşın allerjik reaksiyonlar ve hipotansiyon gibi yan etkileri daha fazladır. SK antijenik özellikte olup, oluşan sirkulan antikorların hem ilacı inaktive etmesi hem de ciddi allerjik reaksiyon oluşturabilmesi nedeniyle 6 ay içinde yeniden kullanılamaz (5). Rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA), infüzyon zamanı kısa (iki saat) ve etkisi hızlıdır (2). Rekombinant doku plazminojen aktivatörü, diğerlerine göre daha fibrin spesifiktir ve uygulamadan sonra sistemik fibrinolitik aktivite sağlar. Trombolitik ajanların uygulama şekilleri ve dozları Çizelge 2.16'da görülmektedir. Hipotansiyon/şok Çizelgesu varsa hemodinaminin hızla düzeltilmesi için rt-PA tercih edilmelidir. İki saatlik rt-PA infüzyonu sonrası pulmoner arter basıncında ortalama %30 düşme ve kardiyak indekste %15 artma sağlanır (5).

Akut koroner sendrom tedavisinde kullanılan fibrin spesifik iki trombolitik ilaç olan tenekteplaz ve reteplaz, PTE olgularında da kullanılmaya başlanmıştır (5,141). Tenekteplaz 5-10 saniyede tek bolus, reteplaz 30 dakika ara ile iki bolus halinde uygulanmakta olup, oldukça hızlı etki göstermektedir. Bu ilaçların ülkemizde PTE tedavisinde henüz ruhsatları yoktur (5). Trombolitik tedavi yapılmadan önce gereksiz invaziv girişimlerden (özellikle arteriyel) kaçınılmalıdır.

Trombolitik tedavi kararı verildiğinde özellikle streptokinaz, ürokinaz kullanılacak ise, antikoagülan tedavi kesilmelidir. rt-PA için mutlak bir zorunluluk yoktur (5,7).

rt-PA (Alteplase): FDA tarafından pulmoner embolide önerilen tedavi 2 saatte 100 mg IV infüzyon şeklindedir. Yükleme dozu şeklindeki tedavi çoğu merkez tarafından hızlı etkinlik göstermesi ve güvenliği açısından bu 2 saatlik infüzyon tedavisine tercih edilir. Daha yaygın kullanılan hızlandırılmış yükleme dozu tedavisinde ise, başlangıçta 15 mg bolusu takiben, sonraki 30 dk. da 50 mg. ve daha sonraki 1 saat içinde 35 mg. IV verilmesidir. Düşük ağırlıklı hastalar için ağırlık esaslı rejim kullanılır. Başlangıçta 0.2 mg/kg bolus ardından 30 dk'da 0.7 mg/kg infüzyon ve takip eden 1 saatte 0.5 mg/kg verilir (1).

r-PA (Reteplase): FDA tarafından akut MI dışında hiç bir endikasyon için onaylanmamıştır. Ancak birçok merkez tarafından derin ven trombozu ve

pulmoner embolizmde kullanılmaktadır. Pulmoner embolide 30 dk ara ile 10 Ü'lik 2 bolus şeklinde uygulanır (1).

Ürokinase: FDA tarafından önerilen uygulama 4400 Ü 10 dk'da bolus şeklinde verildikten sonra, 4400 Ü/kg/saat 12-24 saat veya pıhtı rezolüsyonu olana kadar infüzyona devam edilmesidir. Yeni bir uygulama şekline göre 10 dk'da 1 milyon ünite bolusu takiben, 2 milyon Ü ürokinaz 2 saatte IV verilir. Etkinlik ve güvenliği hızlandırılmış t-PA rejimine eşittir (1).

Streptokinaz: FDA'nın önerisi 30 dk'da verilecek 250.000 Ü yükleme dozunu takiben, 12-24 saat süre ile devam edilecek 100,000 Ü/saat infüzyon şeklindedir. Pratikte ise streptokinaz infüzyonu, trombüs rezolüsyonu tespit edilene kadar veya 3. güne kadar önerilmektedir (1).

Submasif PTE'li hastalara trombolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır. Ancak bu grupta prognozu kötü olup, trombolitik verilmesi gereken yüksek riskli alt grubun belirlenmesi amacıyla, ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirmede submasif (orta riskli) olgular, yüksek riskli submasif (orta-yüksek riskli grup) ve düşük riskli submasif (orta-düşük riskli grup) PTE olguları olarak yeniden tanımlanmıştır (7). Hastalık şiddetinin belirlenmesinde klinik skorlamalar (PESI, sPESI), sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri (ekokardiyografi, spiral BT, BNP/NT-proBNP, EKG bulguları), miyokard hasarı belirteçleri (kardiyak troponinler), hipoksemi düzeyi ve mental durum, olanaklar ölçüsünde birlikte değerlendirilerek trombolitik uygulanacak kötü prognozlu submasif PTE olguları saptanmaya çalışılır. Kardiyak belirteçlerin eşik değerleri konusunda çeşitli faktörlere bağlı farklılıklar tartışılmakla birlikte, Amerikan Kalp Derneği masif ve submasif pulmoner embolizm tedavisi ile ilgili raporunda; BNP>90 pg/mL, NT-proBNP>500 pg/mL, cTnT>0.1 ng/mL, cTnI >0,4 ng/mL üzerindeki değerlerin yüksek riskli submasif olguları belirlemek amacıyla kullanılmasını önermektedir (5,7,98,142-144).

Trombolitik tedavinin yetersiz kaldığı olgularda, trombolitik ilacın ikinci kez kullanılması uygun değildir. Trombolitik tedavinin ikinci kez uygulandığı hastalarda mortalite %38, ciddi kanama ise %15 oranında görülmektedir (145). Kanama riski nedeniyle trombolitik tedavi alamayan, trombolitik tedaviye yanıt alınamayan veya kritik durumu, sistemik trombolitik tedavinin etkili olma

süresini beklemeye izin vermeyen, seçilmiş masif PTE’li hastalarda eğer yeterli deneyim mevcutsa, girişimsel kateter veya cerrahi yöntemlerle pulmoner embolektomi önerilir (1,2,5,7).

Çizelge 2.16. Venöz tromboembolizmde trombolitik tedavi

Ajan	Plazma yarılanma süresi (dk)	Yükleme dozu(intravenöz)	İnfüzyon Dozu (Saatte)	Önerilen Tedavi Süresi
Streptokinaz	18-25	250,000 IU 30 dakikada	100.000 IU /saat	PTE: 24 saat DVT:48-72 saat
Ürokinaz	13-20	4400 IU 10 dakikada	4400 IU/kg/saat	PTE: 12 saat DVT: Onaylanmamış
Doku plazminojen aktivatörü (rt-PA)	2-6	Gerekmiyor	50 mg/saat	PTE: 2 saat DVT: Onaylanmamış

2.9.6.1. Kontrindikasyonlar

Trombolitik tedavinin mutlak ve göreceli kontrindikasyonları Çizelge 2.17’de verilmiştir (1,2,5,146). Trombolitik tedavinin göreceli kontrindikasyonlarının varlığında, risk-yarar dengesi göz önüne alınarak karar verilmelidir. Mutlak kontrindikasyonlar, hayatı tehdit eden yüksek riskli PTE’de göreceli duruma gelebilir. Menstrüasyon, trombolitik tedavi için bir kontrindikasyon oluşturmaz. Gebelikte trombolitik tedavinin etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran kontrollü çalışmalar yoktur. Maternal hemoraji riskinin yüksek olmasına karşın, masif emboli olgularında trombolitik kullanılmalıdır (1,5).

Çizelge 2.17. Trombolitik tedavi kesin ve göreceli kontraindikasyonları

Kesin kontraindikasyon	Görece kontraindikasyon
Aktif kanama ya da yakın zamanda kanama	Son 2-3 hafta içinde major cerrahi
Tanı konmayan kanama diatezi	2-4 hafta içinde GİS kanaması
Daha önce intrakranial hemoraji öyküsü	Akut pankreatit
Serbral anevrizma	3-6 içinde geçici iskemik atak ya da iskemik inme
Bazı malign intrakranial tümörler	Ciddi karaciğer hastalığı
Aort disseksiyonu	3 ay boyunca aktif peptik ülser
Yakın zamanda intrakranial ya da omurilik cerrahisi geçirmiş olmak	Kontrol altında olmayan ciddi hipertansiyon(>110/200)
Son üç ay içinde ciddi kafa ya da yüz travması	Bakteriyel endokardit veya perikardit
3 aydan daha kısa süre içinde iskemik inme	>75 yaş
Son 1 hafta içinde major cerrahi geçirmiş olmak	Gebelik
	Peripartum dönem
	Diabetik retinopati
	10 dakikadan uzun süren kardiyopulmoner resüsitasyon

2.9.6.2. Kanama

Trombolitik tedavide kanama riski, tek başına antikoagülan tedaviye göre belirgin olarak yüksektir. En sık korkulan komplikasyon, intrakraniyal kanamadır. Çeşitli çalışmalardan bildirilen kümülatif majör kanama oranı %13 civarındadır. İntrakraniyal kanama %1,2-1.8 oranında bildirilmiş (1-2,5). Arteriyel veya venöz ponksiyon sahaları da yüksek kanama riski taşıdığından, trombolitik tedavi uygulanacak hastalarda bu invazif işlemlerden kaçınılmalıdır. Ciddi kanama oluştuğunda trombolitik ajan infüzyonu kesilmesi, kanama kontrolü için genellikle yeterli olmaktadır. Masif ve sürekli kanamalarda fibrinojen ve faktör VIII içeren kriyopresipitat infüzyonu uygulanır (2,5,147). 10 ünitelik başlangıç dozundan sonra fibrinojen düzeyine bakılır. Bu düzey < 1.0 gr / L ise, 10 ünite daha kriyopresipitat uygulanır. Bu tedavi yetersiz kalırsa taze dondurulmuş plazma (faktör V ve VIII kaynağı), trombosit süspansiyonu ve antifibrinolitik

ajanlar gerekebilir (1,2). Trombolitik tedavi yüksek major kanama riski taşıdığından, uygulama öncesi pulmoner emboli tanısının kanıtlanması gereklidir.

2.9.6.3. Azaltılmış Doz rt-PA Uygulaması

Rekombinan doku plasminojen aktivatörü, halen pulmoner embolide en sık kullanılan trombolitik ajandır. Bu ilacın PTE için onaylanan dozu 2 saatte 100 mg şeklindedir. Bu dozun başta serebral hemoraji olmak üzere major hemorajik komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir. Son yıllarda azaltılmış doz rt-PA (0,6 mg/kg, maksimum 50 mg/2 saat infüzyon) uygulamasının, standard doz kadar etkin ve aynı zamanda kanama açısından daha güvenli olduğunu gösterir çalışmalar mevcuttur. Toplam 440 hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü, beş çalışmayı inceleyen bir meta analizde; majör kanamanın, azaltılmış doz uygulanan hastalarda standard doz uygulananlara göre daha az olduğu, buna karşılık pulmoner emboli nüksü ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (5,148).

2.9.7. Pulmoner embolektomi

Pulmoner embolektomi, sistemik arteriyel hipotansiyon veya sağ kalp yetersizliğine yol açan ağır ciddi pulmoner emboli olgularında, ilk bir saat içerisinde trombolitik tedaviye yanıt alınamadığında veya trombolitik tedavi kontraindikasyonu bulunan durumlarda uygulanabilir. Pulmoner embolektomi kateter teknikleri cerrahi yöntemle uygulanmaktadır. Günümüzde cerrahi embolektomi yerine tecrübeli merkezlerde kateter teknikleri ile mekanik pulmoner embolektomi ve balon anjioplasti yöntemleri başarı ile uygulanmaktadır. Kateter teknikleri ile başarı sağlanamadığı durumlarda kardiyopulmoner bypass altında cerrahi embolektomi uygulanmalıdır. Cerrahi mortalite % 30-60 arasındadır. Embolektomi öncesi kardiyak arrest geçiren masif emboli olgularında mortalite % 70-80'e yükselir (149). Resüsitasyon sırasında santral damarlardaki büyük pıhtıların parçalanıp, periferik pulmoner arter dallarına itilmesi sonucunda embolektomi ile bu pıhtıların tamamen çıkarılma şansı azalır. Bu olgularda trombolitik tedavi daha öncelikli olarak denenmelidir. Cerrahi embolektomi sonrası tekrarlayan PTE durumu veya antikoagülan tedaviye

kontrindikasyon bulunan hastalarda vena kava inferiora filtre konulması önerilmektedir (1,2,5).

2.9.8. Vena kava inferior filtresi

Masif emboli olgularında ilave venöz pıhtıların embolizasyonu hastanın kaybedilmesine neden olabilmektedir. Bu hastalarda trombolitik veya antikoagülan tedavi uygulanırken oluşabilecek bu komplikasyon, acilen filtre takılması ile mümkün olduğu kadar önlenmiş olur.

Vena kava inferior filtreleri genellikle renal venlerin altındaki düzeylere perkütan veya cerrahi yollarla yerleştirilir. Yeni geliştirilen filtreler çok iyi tolere edilmektedirler. Perkütan yerleştirmelerden sonra filtrenin uygun pozisyon almaması, hematoma, hava embolisi ve yara enfeksiyonu gibi komplikasyonlar %5'in altındadır. Retroperitoneal hemoraji nadiren gelişebilir. Takılan filtrelerin zamanla yer değiştirme sıklığı % 50'ye kadar ulaşabilir (149). Trombolitik tedaviden başka kanama riski taşıyan hastalara vena kava inferior filtresi takılmaz. Filtre DVT'yi önlemediği için uygun olduğu zaman antikoagulan tedavinin başlanması gerekir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Şekli

Araştırma Pulmoner Tromboemboli (PTE)'de Karboksihemogloblin (COHb) ve Methemoglobin (MetHb) düzeylerinin PTE tanı ve prognozuna olan etkilerini incelemek üzere retrospektif yapılmıştır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Tarih

Araştırmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Göğüs Hastalıkları Polikliniği ve Acil Servis'e 01.11.2015 ile 31.08.2016 tarihleri arasında PTE şüphesi ile başvuran hastalar dahil edildi.

3.3. Evren ve Örneklem

Hastane otomasyon sistemindeki kayıtlardan I26 (Pulmoner embolizm), I26.0 (Pulmoner embolizm, akut kor pulmonale ile birlikte), I26.9 (Pulmoner embolizm, akut kor pulmonale olmaksızın) tanı kodları girilen hastaların isimleri ve protokol numaraları kayıt edildi. Kayıt edilen hastaların poliklinik ve acil servis muayene formları hastane arşivinden bulunarak klinik veriler kayıt altına alındı. Hastaneye yatırılarak takip edilen hastalar için hasta yatış dosyası incelendi. Hastalar ile ilgili görüntüleme yöntemleri ve radyoloji raporları hastane otomasyon sistemi üzerinden incelenerek veri toplama formlarına bilgiler kayıt edildi.

Akciğer Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (ABTA) veya Ventilasyon /Perfüzyon Sintigrafisi ile PTE tanısı doğrulanmış olgular Pulmoner Emboli olarak kabul edildi. Aynı yöntemlerle PTE dışlanmış hastalar kontrol grubu olarak alındı.

Çalışmaya Karboksihemogloblinemi yapabilecek karbonmonoksit zehirlenmesi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sepsis, pnömoni, astım, idiopatik pulmoner fibrozis, bronşiektazi, dekompanse kalp yetmezliği olan ya da Methemogloblinemi yapabilecek ilaç (sülfonamidler, dapson, fenasetin, primakin, benzokain) kullanan ve aktif sigara içici hastalar dahil edilmedi.

3.4. Araştırmanın Veri Toplanma Aşaması

Veri toplama formunda yaş, cinsiyet, ek hastalıklar, sigara içme durumu, hemogram ve biyokimya sonuçları, Elektrokardiyografi (EKG), Transtorasik Ekokardiyografi (EKO), ABTA, Perfüzyon/Ventilasyon Sintigrafi, alt ekstremitte doppler ultrasonografi, kan gazı değerleri, Wells ve PESİ skorları ile hastalığın takip ve sonucu (taburcu, yoğun bakım/servis yatışı, eksitus) yer aldı.

Biyokimyasal olarak D-dimer, troponin, Beyin Natriüretik Peptid(BNP) ve kreatinin düzeyleri, hemogram düzeyleri veri formuna kaydedildi. D-dimer düzeyinin 0,55 mg/dl, BNP düzeyinin 100 mg/dl ve troponin düzeyinin 0,01 mg/dl üstünde olması anlamlı olarak kabul edildi.

Acil servis, poliklinik ve/veya göğüs hastalıkları servisinde takip edilen hastaların şikayetlerini takiben oda havasında erken dönemde alınmış olan arteriyel kan gazları veri formuna kaydedildi. Kan gazında pH, pCO₂, pO₂, Methemoglobin ve Karboksihemoglobin değerleri kayıt altına alındı.

Acile başvurusunun ilk saatleri içerisinde acil tıp hekimleri ve kardiyologlar tarafından yapılmış olan EKO sonuçları, poliklinik ve servis hastalarına ise kardiyologlar tarafından yapılmış olan EKO sonuçları veri formuna kaydedildi.

Wells skorunun 0-1 olması düşük klinik olasılık, 2-6 olması orta klinik olasılık, 6 ve üstünde olması yüksek klinik olasılık olarak kabul edildi. PESİ skorunun 85 ve altında olması düşük riskli grup, 86 ve üstünde olması ise yüksek riskli grup olarak değerlendirildi.

3.5. Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 19,0 programı aracılığı ile yapıldı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak, sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak tanımlandı. Verilerin normal dağılımlara uygunlukları Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan ikili grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, kategorik değişkenlerin analizinde ki kare anlamlılık testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin birbirleri ile ilişkisi Spearman Korelasyon testi ile değerlendirildi. PTE varlığının bağımsız değişkenlerle ilişkisi lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Lojistik regresyon analizinde kadınlar, sigara içmeyenler, komorbiditesi

olmayanlar referans grup olarak belirlendi. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

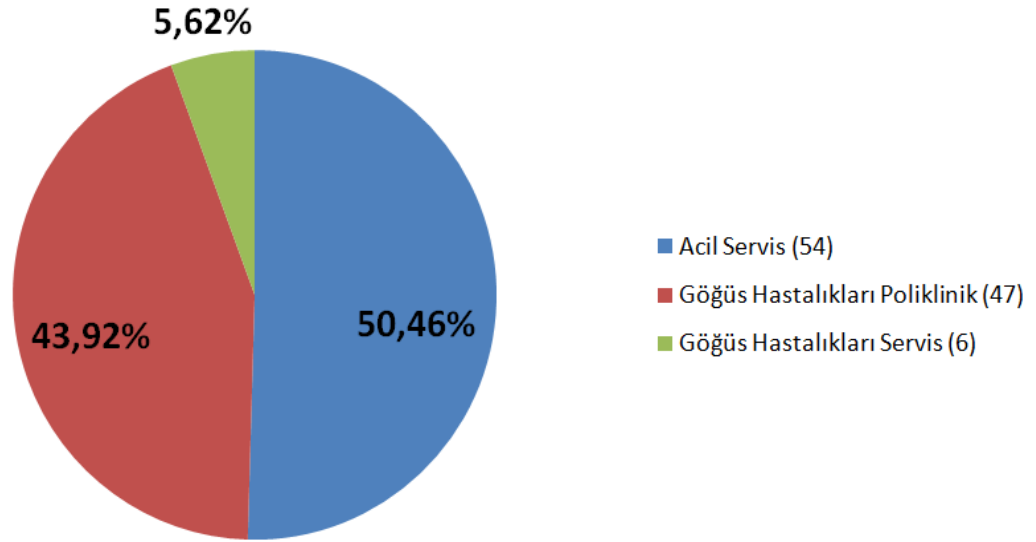
3.6. Araştırmanın Etik İlkeleri

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmamızda 01.11.2015 ile 31.08.2016 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Pulmoner Tromboemboli (PTE) ön tanısıyla 762 hastanın tetkik edildiği saptandı. Bu hastalardan çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 107 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %50,46'sı (54) Acil Serviste, %43,92'si (47) Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde, % 5.62'si (6) ise Göğüs Hastalıkları Kliniğinde PTE açısından değerlendirilmişti (Şekil 4.1). Acil Servis değerlendirilmesi sonrası Göğüs Hastalıkları Kliniğinde takibi gereken hasta sayısı 17 (%15.88) idi.

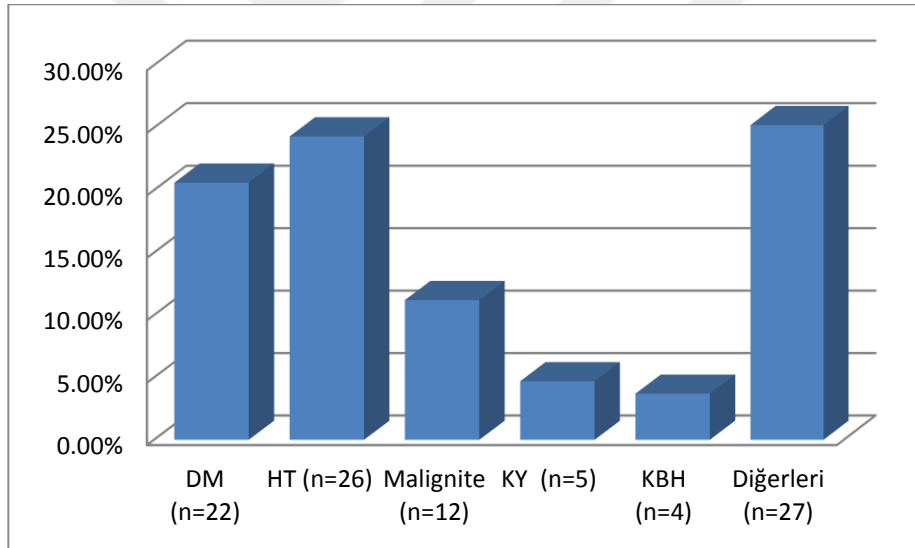


Şekil 4.1. Hastaların PTE tanısını aldığı servis veya poliklinik dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri Çizelge 1’de sunulmuştur. PTE tanısı alan hastalar %69,2 (74), PTE dışlanan hastalar ise %30,8 (33) idi. Çalışmamıza aldığımız olguların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde, %56,1’inin (60) kadın, %43,9’ unun (47) erkek olduğu saptandı. Altmış yaş ve altında olan hastalar %53,27 (57), 60 yaşından büyük hastalar % 46.73 (50) idi. Hastaların %29.90 (32)'nin sigara kullanma öyküsü var iken, %70.10 (75)'i hiç sigara kullanmamıştı. Komorbid hastalığı olan 73 hasta (%68,22), komorbid hastalığı olmayan 34 hasta (%31,78) vardı (Çizelge 4.1). En sık görülen komorbid hastalıklar hipertansiyon (%24) ve diabetes mellitus (%20,6) olarak tespit edildi (Şekil 4.2).

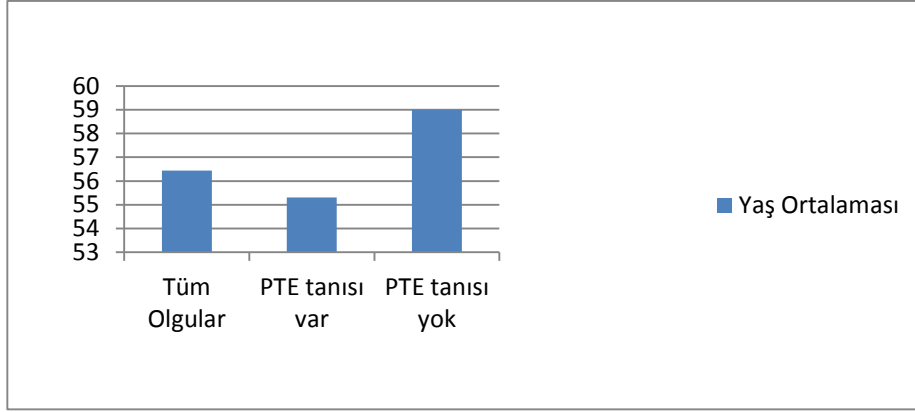
Çizelge 4.1. Tüm olguların sosyodemografik ve klinik özellikleri

		Sayı	%
PTE Tanısı	Var	74	69,2
	Yok	33	30,8
Cinsiyet	Kadın	60	56,1
	Erkek	47	43,9
Sigara Öyküsü	Var	32	29,90
	Yok	75	70,10
Kororbidite	Var	73	68,22
	Yok	34	31,78
Yaş	≤ 60	57	53,27
	>60	50	46,73



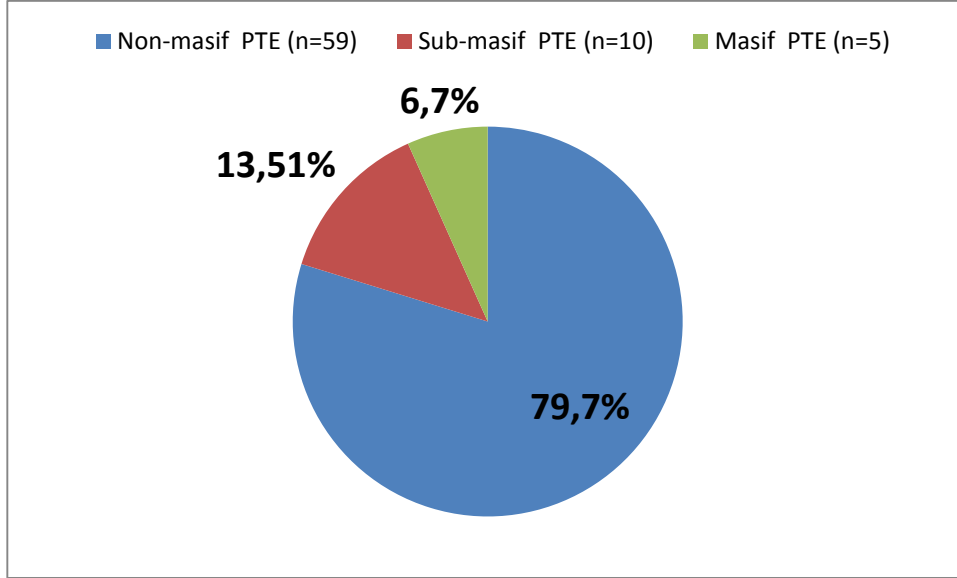
Şekil 4.2. Kororbiditelerin dağılımı

Tüm olguların yaş ortalaması $56,44 \pm 17,3(21-86)$ olup, PTE tanısı alan hastaların yaş ortalaması 55,3 PTE dışlanmış olan hastalar ise 59 idi 340 ($p=0.27$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Yaş Ortalamaları (p=0,27)

PTE tanısı almış olan hastaların %79,7'si(59) Non-masif PTE, %13,51'i (10) Sub-masif PTE ve %6,7'si (5) masif PTE tanısı almıştı (Grafik 4.4).



Şekil 4.4. PTE tanısı almış olan hastaların klinik dağılımı

Olguların hemogram, biyokimya, arteriyel kan gazı, klinik olasılık skorlamaları ve Ekokardiyografik (EKO) verileri Çizelge 4.2'de verilmiştir. Hastaların hemogram incelemesinde ortalama nötrofil sayıları $6,03 \pm 3,53$, lenfosit sayıları $1,95 \pm 0,88$ iken biyokimyasal incelemede D-dimer $2,16 \pm 3,76$, troponin $0,05 \pm 0,18$, BNP $183,61 \pm 571,04$, fibrinojen $388,55 \pm 124,00$, kreatin düzeyleri $0,94 \pm 0,57$ olarak saptandı. Arteriyel kan gazı analizinde ortalama pH $7,43 \pm 0,04$, PO₂ $79,42 \pm 26,54$, PCO₂ $33,93 \pm 7,32$ olarak saptandı.

Ekokardiyografide ortalama Ejeksiyon Fraksiyonu (Ef) $60,84 \pm 6,52$ olarak, Pulmoner Arter Basıncı (PAB) $42,64 \pm 15,69$ mmHg tespit edildi. Klinik olasılık skorlamalarına göre Wells $4,58 \pm 1,18$, PESİ $74,93 \pm 32,40$ olarak saptandı.

Çizelge 4.2. Tüm olguların temel klinik ve laboratuvar özellikleri

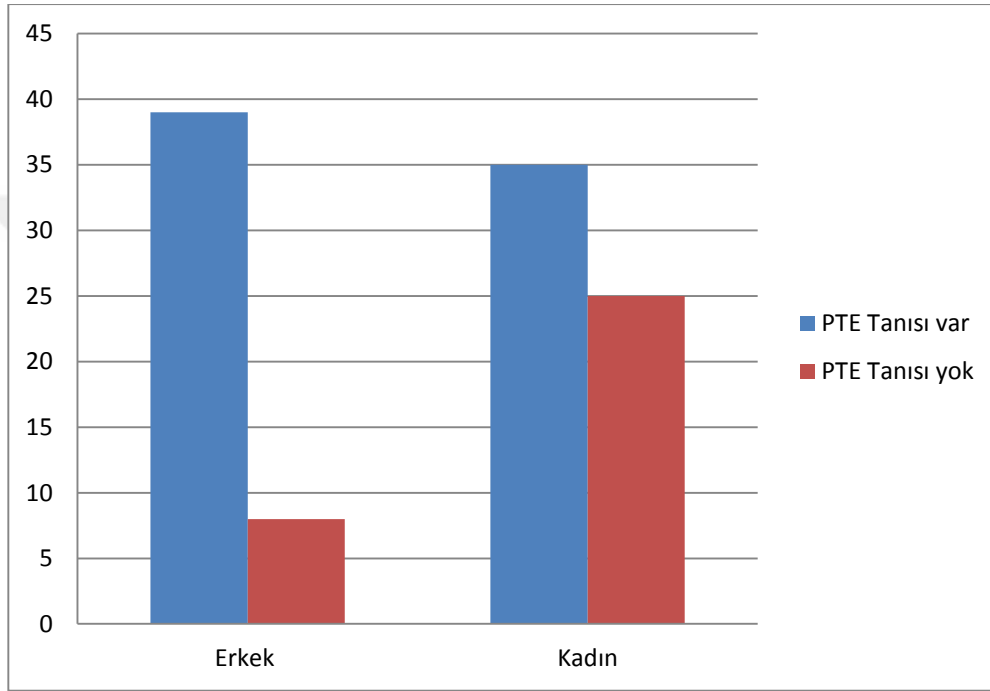
	Ortalama+ Standart Sapma	Dağılım Aralığı
D-dimer	$2,16 \pm 3,76$ mg/dL	0,17-2,86
Troponin	$0,05 \pm 0,18$ ng/mL	0,00-1,74
BNP	$183,61 \pm 571,04$ pg/mL	0,00-500,00
Fibrinojen	$388,55 \pm 124,00$ mg/dL	185,00-811,00
Nötrofil	$6,03 \pm 3,53$ bin/mm ³	0,43-20,650
Lenfosit	$1,95 \pm 0,88$ bin/mm ³	0,26-4,89
Kreatin	$0,94 \pm 0,57$ mg/dL	0,31-4,89
Methemoglobin	% $0,25 \pm 0,16$	0,00-1,00
Karboksihemoglobin	% $0,79 \pm 0,64$	0,00-3,50
Ph	$7,43 \pm 0,04$	7,28-7,57
Wells	$4,58 \pm 1,18$	3,00-8,00
PESİ	$74,93 \pm 32,40$	21,00-255,00
PO2	$79,42 \pm 26,54$ mmHg	20-145,00
PCO2	$33,93 \pm 7,32$ mmHg	19-64,00
Ejeksiyon Fraksiyonu (Ef)	$60,84 \pm 6,52$	30-70
Pulmoner Arter Basıncı (PAB)	$42,64 \pm 15,69$ mmHg	25-100

Çalışmaya dahil edilen tüm olgular ele alındığında; 60 yaş üzerindeki hastaların % 54'ü (27) erkek, %46'sı (23) ise kadın idi ($p=0,049$). Bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Tüm olguların cinsiyete göre 60 yaşından genç ve yaşlı olma durumu

		≤ 60 yaş	>60 yaş	p
Cinsiyet	Erkek	20 (%35,1)	27 (%54,0)	0,049
	Kadın	37 (%64,9)	23 (%46,0)	

Çalışmamızda PTE tanısı almış olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde erkek yoğunluğu vardı (p=0,006) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Cinsiyet ile PTE arasındaki ilişki (p=0,006)

PTE tanısı almış olan erkek hastalar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kadın hastalardan ileri yaşta idi (p=0,014). PTE tanısı almış olan ve ekarte edilmiş olan hastaların sigara içme öyküleri ve komorbid hastalıkları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. PTE tanısının Sosyodemografik özellikleri

		PTE Tanısı var	PTE Tanısı yok	p
>60 yaş	Erkek	21 (%70)	6 (%30)	0,014
	Kadın	9 (%30)	14 (%70)	
Sigara Öyküsü	Var	24 (%32,4)	8 (%24,2)	0.393
	Yok	50 (%67,6)	25 (%75,8)	
Komorbidite	Var	49 (%66,2)	24 (%72,7)	0,504
	Yok	25 (%33,8)	9 (%27,3)	

PTE tanısı almış ve ekarte edilmiş grupların biyokimya ve hemogram sonuçları karşılaştırıldığında PTE tanısı almış grupta fibrinojen ($p=0.029$) düzeyleri anlamlı olarak yüksek iken, diğer parametreler bakımından istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Her iki grup arasında hemogram ve biyokimya sonuçlarının istatistiği

	PTE Tanısı var	PTE Tanısı yok	p
Fibrinojen	406,05 mg/dL	351,23 mg/dL	0.029
Troponin	0,05 ng/mL	0,07 ng/mL	0.192
BNP	211,35 pg/mL	128,14 pg/mL	0.762
D-dimer	2,48 mg/dL	1,45 mg/dL	0.211
Kreatinin	0.94 mg/dL	0.95 mg/dL	0.526
Nötrofil	6.16 bin/mm ³	5.74 bin/mm ³	0.213
Lenfosit	2.02 bin/mm ³	1.78 bin/mm ³	0.198

Her iki grupta kan gazı parametreleri karşılaştırıldığında PTE tanısı almış grupta COHb düzeyleri istatistiksel anlamlı yüksek iken ($p=0.001$), PO₂ düzeyleri PTE tanısı ekarte edilmiş grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0.028$) (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. Her iki grupta kan gazı parametrelerinin karşılaştırılması

	PTE Tanısı var	PTE Tanısı yok	p
Ph	7,43	7,44	0,500
Methemoglobin	% 0.25	% 0.26	0.747
Karboksihemoglobin	% 0.90	% 0.54	0.001
PO ₂	76,07 mmHg	86,94 mmHg	0,028
PCO ₂	33,64 mmHg	34,58 mmHg	0,549

Transtorastik Ekokardiyografi (EKO)'de ölçülen Ejeksiyon Fraksiyonu (Ef) ve Pulmoner Arter Basıncı (PAB) düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,352 ve 0,089) (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. Her iki grupta EKO sonuçlarının karşılaştırılması

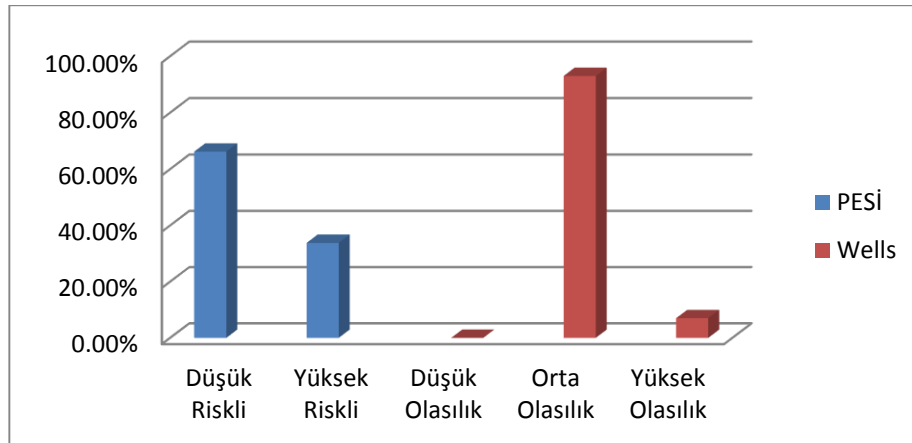
	PTE Tanısı var	PTE Tanısı yok	p
Ejeksiyon Fraksiyonu (Ef)	60,92	60,65	0,352
Pulmoner Arter Basıncı (PAB)	41,13 mmHg	46,42 mmHg	0,089

Her iki grubun Wells skorlarına bakıldığında Wells skoru düzeyleri PTE tanısı almış grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi ($p=0.001$) (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8. Her iki grupta Klinik Olasılık ve Risk Skorlarının karşılaştırılması

	PTE Tanısı var	PTE Tanısı yok	p
Wells	4.84	4,00	0.001

Pulmoner emboli tanısı konan olguların test öncesi olasılık değerlerine Wells klinik skorlaması ile bakıldığı zaman düşük Wells skoru olan grupta hiç hasta yok iken, hastaların %93,2'si(69) orta olasılık, %6,8'i (5) yüksek olasılık olarak tespit edildi. PESİ skorlamasına göre yapılan risk sınıflamasında; %66,2'sinin (49) düşük risk (sınıf 1-2), %33,8'inin (25) yüksek risk (sınıf 3-4-5) grubunda olduğu görüldü. (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. PTE tanısı almış grubun PESİ ve Wells Skor dağılımı

PTE tanısı almış hastaların alt grup analizi yapıldığında; masif ve sub-masif PTE tanısı alan hastalarda troponin ($p=0,0001$), BNP ($p=0,002$), D-dimer ($p=0,001$) düzeyleri, Pulmoner Arter Basıncı (PAB) ($p=0,023$) ile Wells

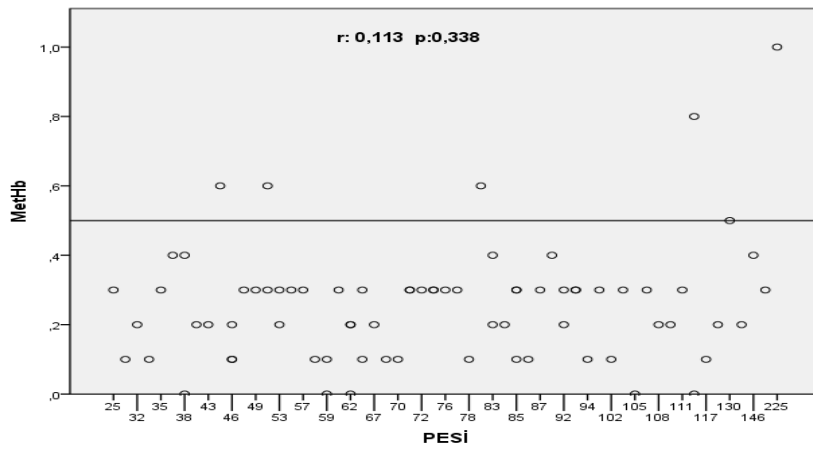
(p=0,016) ve PESİ (p=0,001) skorları non-masif PTE tanısı alan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek idi.

Çizelge 4.9. PTE tanısı almış hastaların alt grup analizi

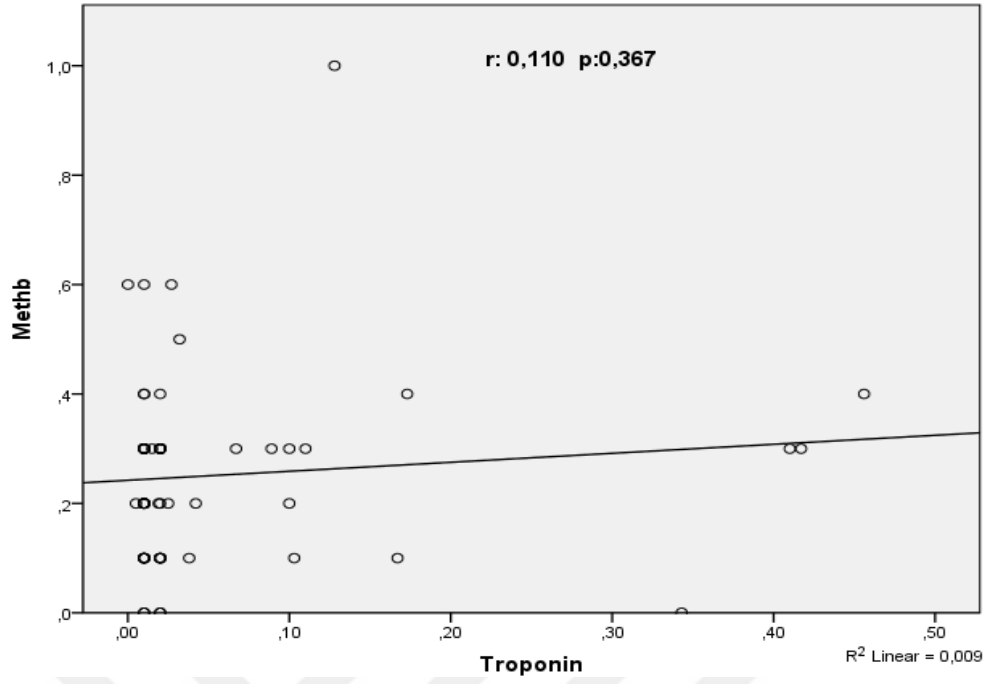
	Non-masif	Masif + Submasif	p
Methemoglobin	% 0.23	% 0,32	0.283
Karboksihemoglobin	% 0.85	% 1,14	0.112
Troponin	0.02 ng/mL	0,15 ng/mL	0.0001
BNP	205,82 pg/mL	229,38 pg/mL	0.002
Fibrinojen	415,70 mg/dL	371,59 mg/dL	0.330
D-dimer	1,42 mg/dL	6,63 mg/dL	0,001
Ph	7,44	7,43	0,627
Wells	4,67	5,50	0,016
PESİ	69,76	106,73	0,001
Ejeksiyon Fraksiyonu(Ef)	61,14	60	0,569
Pulmoner Arter Basıncı(PAB)	37,51 mmHg	57,27 mmHg	0,023

Diğer bakılan bütün parametrelerde her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (Çizelge 4.9).

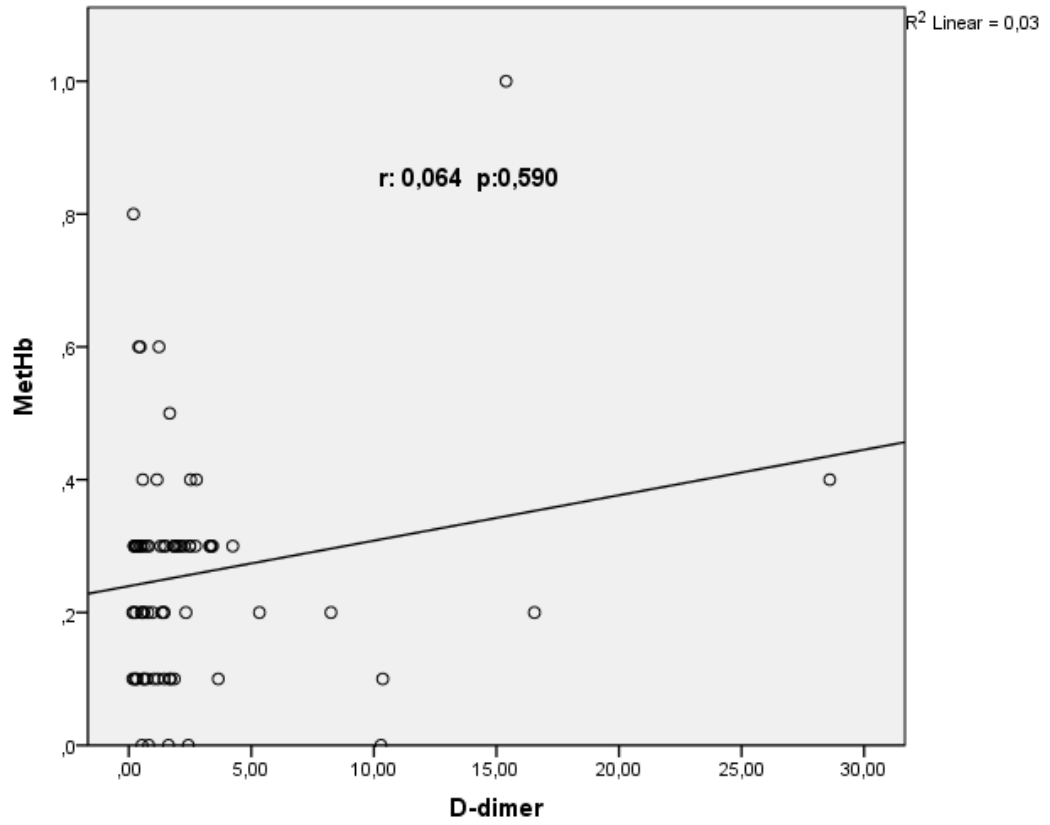
Spearman korelasyon testinde MetHb ile PESİ, Wells skoru, troponin ve D-dimer düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Şekil 4.7-10).



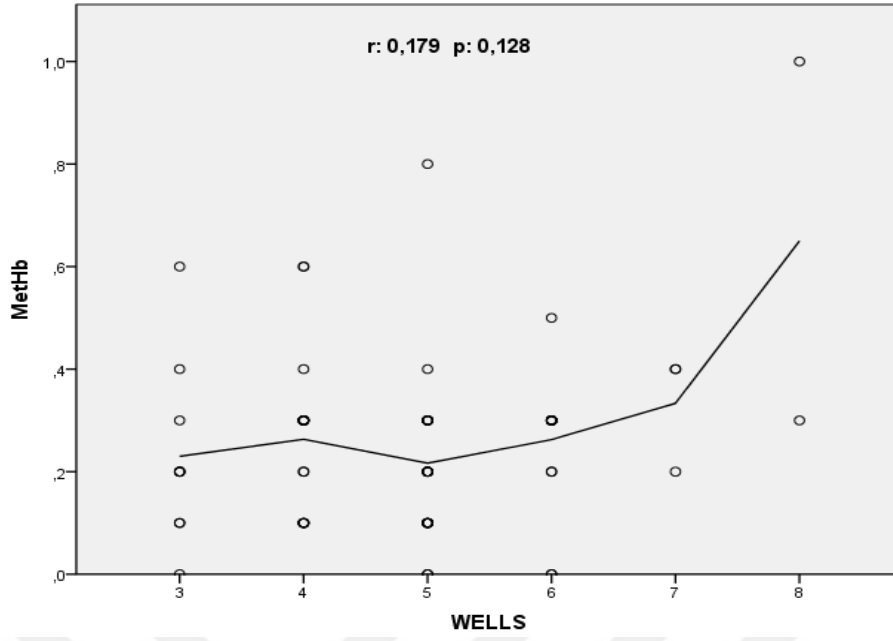
Şekil 4.7. MetHB ve PESİ korelasyonu



Şekil 4.8. MetHb ile Troponin korelasyonu

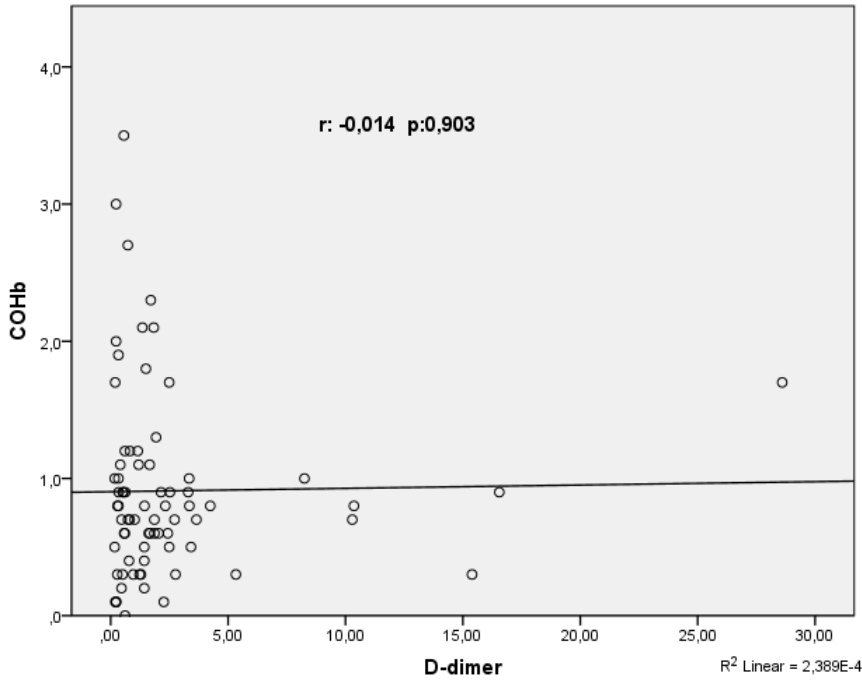


Şekil 4.9. MetHb ile D-dimer korelasyonu

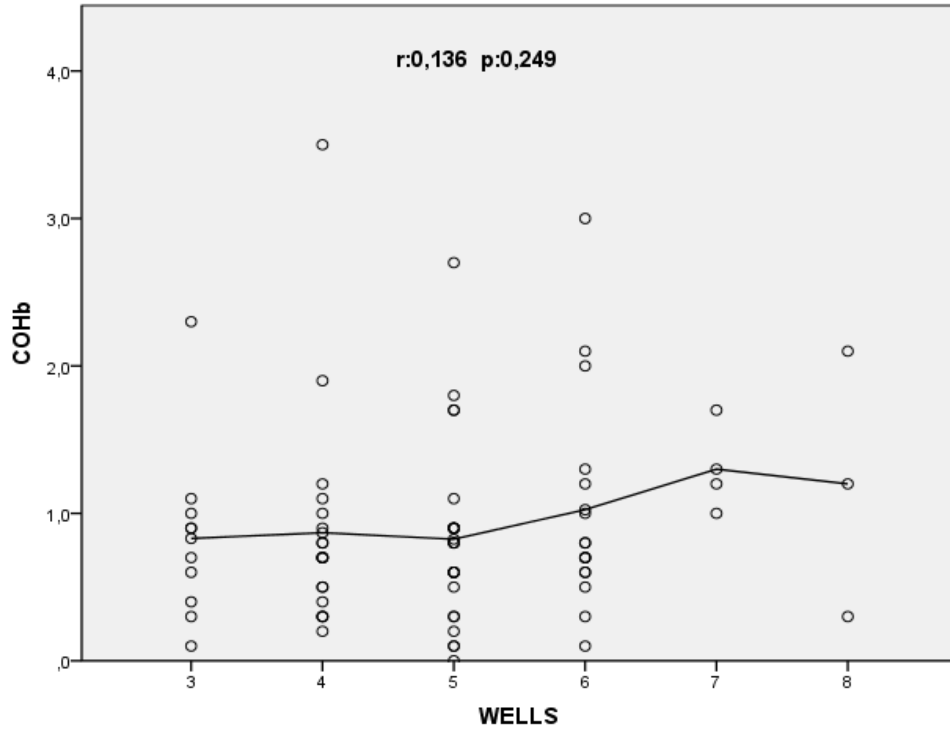


Şekil 4.10. MetHb ile Wells korelasyonu

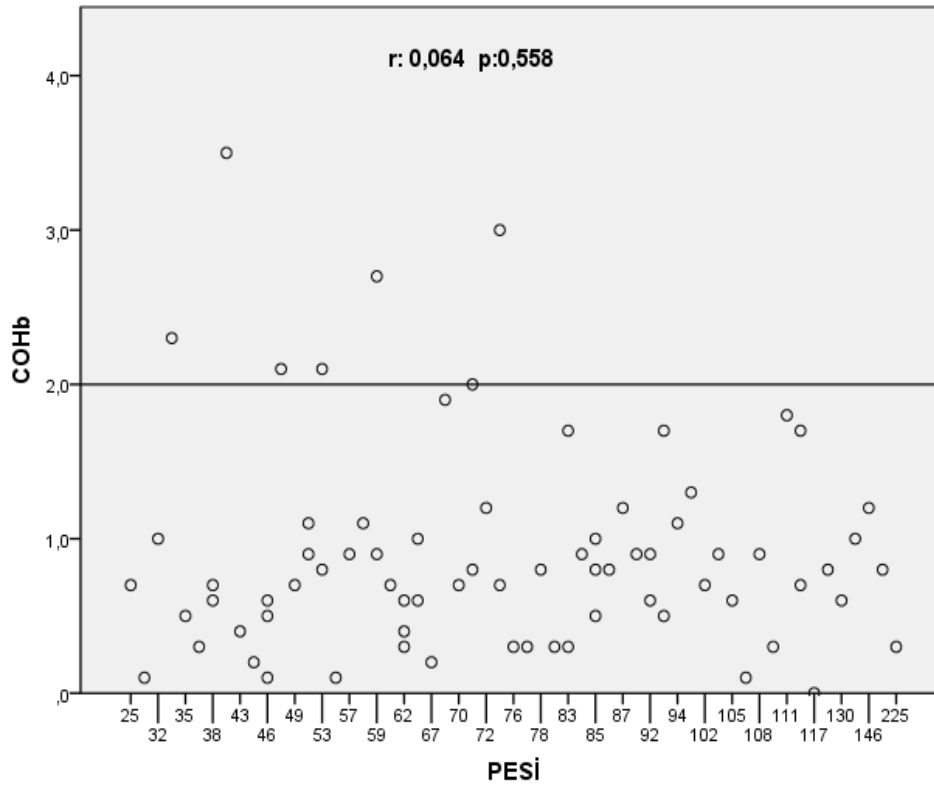
Spearman korelasyon testinde COHb ile PESİ skoru, Wells skoru, D-dimer ve troponin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Şekil 4.11-14).



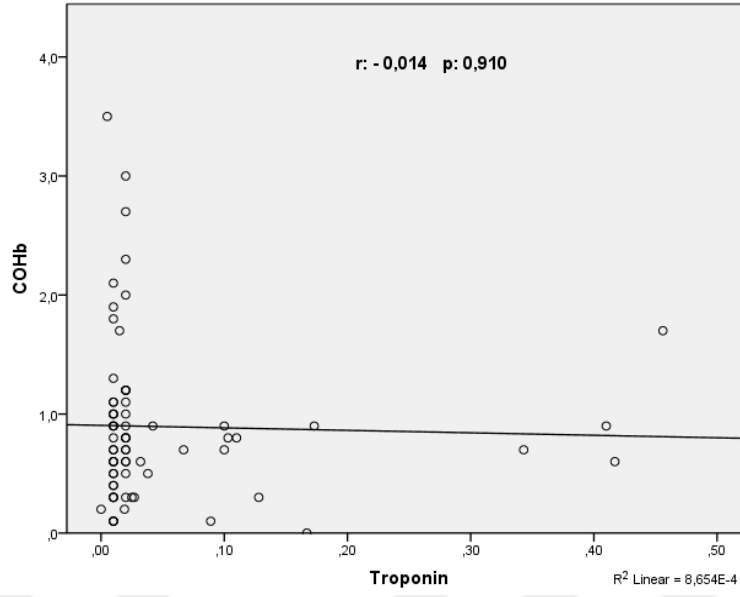
Şekil 4.11. COHb ve D-dimer korelasyonu



Şekil 4.12. COHb ve Wells korelasyonu



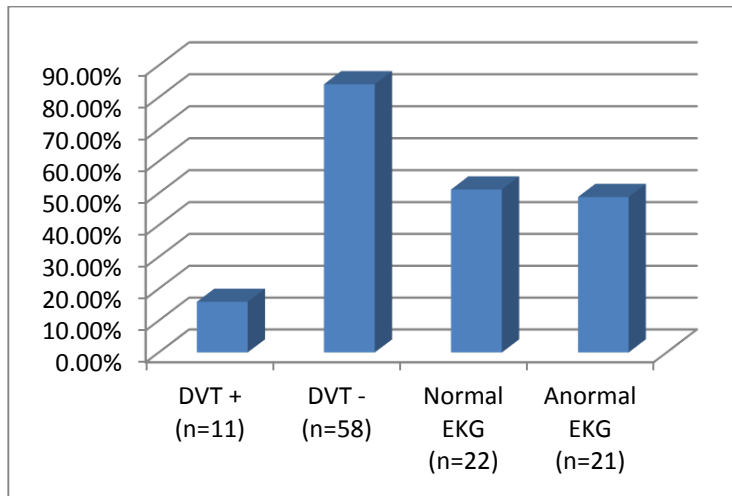
Şekil 4.13. COHb ve PESİ korelasyonu



Şekil 4.14. COHb ve Troponin korelasyonu

Çalışmamızda PTE tanısı almış hastaların 69'unun alt ekstremitte doppler incelemesine ulaşılabildi. PTE tanısı almış hastalardan %15.9'unda (11) alt ekstremitte doppler incelemesinde Derin Ven Trombozu (DVT) saptanırken, %84.1'inde(58) DVT saptanmadı.

PTE tanısı konmuş grupta 43 hastanın Elektrokardiyografi (EKG) bulgularına ulaşıldı. Yirmi bir hastanın EKG'si anormal idi. Bu grupta en sık görülen EKG paterni sinüs ritmi olup, en sık görülen patolojik EKG bulguları sırasıyla st değişiklikleri (6 hasta), sinüs taşikardi (5 hasta) ve inkomplet dal bloğu (5 hasta) idi. PTE ekarte edilmiş grupta en sık görülen EKG paterni sinüs ritmi olup, en sık patolojik EKG bulguları taşikardi ve st değişiklikleri idi (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. PTE tanısı almış olan hastalarda EKG ve DVT sonuçları

Olası karıştırıcı faktörleri kontrol etmek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu teste göre COHb düzeylerinin artması 0,11 kat, erkek cinsiyete sahip olmak 0,05 kat ve Wells skoru düzeylerinin yüksek olması 0,38 kat PTE riskini arttırdığı saptandı. (Çizelge 4.10)

Çizelge 4.10. Lojistik Regresyon

Değişkenler	p	OR	%95 CI
Yaş	0,552	1,021	0,953-1,094
Cinsiyet	0,009	0,056	0,006-0,482
D-dimer	0,489	0,876	0,602-1,275
Troponin	0,123	21,950	0,434-1108,997
BNP	0,094	0,998	0,997-1,000
Methemoglobin	0,433	6,369	0,062-649,125
Karboksihemoglobin	0,011	0,115	0,022-0,611
pH	0,537	278,525	0,000-1,585
Ejeksiyon Fraks.	0,580	1,035	0,916-1,169
Komorbidite	0,864	1,161	0,210-6,426
Sigara	0,076	7,367	0,811-66,929
Wells	0,014	0,380	0,175-0,825

Çalışmamızda PTE nedeniyle erken dönemde 6 (%8,1) hastamız öldü. Ölen hastaların %66,6'sı (4) erkek %33,3'ü (2) si kadın idi. Ölen hastalar ile yaşayan hastalar karşılaştırıldığında Wells ve PESİ skoru ortalaması, D-dimer ve troponin düzeyleri ölen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi. Diğer bütün bakılan parametrelerde anlamlı farklılık saptanmadı (Çizelge 4.11).

Çizelge 4.11. Yaşayan ve ölen hastaların karşılaştırılması

	Yaşayan (n:68)	Ölen (n:6)	P
Methemoglobin	% 0,24	% 0,40	0,150
Karboksihemoglobin	% 0,87	% 1,2	0,200
Troponin	0,04 ng/mL	0,12 ng/mL	0,028
BNP	223,11 pg/mL	97,653 pg/mL	0,604
Fibrinojen	410,14 mg/dL	366,50 mg/dL	0,653
D-dimer	1,63 mg/dL	12,06 mg/dL	0,008
Wells	4,49	5,92	0,008
PESİ	72,47	131,5	0,006
Yaş	54	62	0,332

5. TARTIŞMA

Pulmoner emboli, göğüs hastalıkları pratiğinde sık karşılaşılan ve tanıdan sonraki ilk üç aylık süreçte ortalama %15-17,5 oranında mortal seyredabilen bir hastalıktır (8,78). Hastane ölümlerinin en sık nedenlerinden biridir. İnme ve akut koroner sendrom gibi klinik durumlarda son yıllarda mortalitede belirgin azalma görülürken PTE'ye bağlı mortalitede belirgin düşüş görülmemiştir (150). Tanısal testlerin özellikle BT'nin artışı ile birlikte acil servislerde daha sık karşılaşılan pulmoner embolinin, tanı ve tedavi süreci hastanın kliniğine bağlı olarak değişmektedir. Mortalitenin ve morbiditenin azaltılması bununla birlikte acil servis ve göğüs hastalıkları servislerinde yatış süreleri, maliyetleri hesap edildiğinde daha düşük riskli hastaların erken taburculuk ve ayaktan tedavilerinin planlanması gerekmektedir. Bu kadar sık görülen ve ölümcül olan bir hastalık için erken tanı koymak ve doğru tedavi vermek çok önemlidir. Önceki yıllarda altın standart tanı yöntemi pulmoner anjiyografiyken son yıllarda Akciğer Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (ABTA) altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Akciğer bilgisayarlı tomografi anjiyografinin performansına ilişkin yapılan çalışmalarda, hem duyarlılık (%53-100) hem de özgüllük (%73-100) ile ilgili değişik oranlar bildirilmiştir (6). Bu sonuçlardan da anlaşılacağı üzere ABTA'nın özellikle PE için yüksek riskli hastalarda ekarte ettiriciliği zayıftır. Ayrıca ABTA, hem pahalı bir tekniktir hem de iyonizan radyasyon ve kontrast madde maruziyeti gibi risklere sahiptir. Akciğer sintigrafisi PTE tanısı koymada sık kullanılan diğer bir tetkik olup kliniğin ve Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q) taramanın kombinasyonu çoğu hastada birbirini tam olarak desteklemediği için doğru tanı oranı %15-86 arasında değişmektedir. Yetersiz tanı durumunda da ek tanısal yöntemlerin kullanılması kaçınılmaz olmaktadır (75). Akut pulmoner emboli tanısı ile takip edilen hastalar da şok veya hipotansiyon ya da sağ ventrikül disfonksiyonu, kardiyak hasar belirteçlerin pozitifliği erken dönem mortalite riskini arttırmıştır (8). Bu hasta grubuna heparin tedavisinden daha agresif olan bir tedavi uygulamak gerekmektedir. Bunun aksine, normotansif hasta grubu içinde daha agresif bir tedavi ihtiyacı tartışma konusudur. PESI ile risk sınıflandırılması yapılmış, kardiyak hasar belirteçleri ile beraber ekokardiyografi ile sağ ventrikül disfonksiyonu değerlendirilerek, normotansif hastalar düşük risk, düşük-orta risk

ve orta-yüksek risk olarak sınıflandırılmıştır (7). Bu sınıflandırma ile erken mortalite riskini öngörülmesi ve buna uygun tedavi protokolleri hedeflenmiştir. Ancak, ekokardiyografi acil servis ortamında 24 saat boyunca yapılabilme sorunları, teknik zorluklar, sağ ventrikül disfonksiyonu kriterleri hakkında bazı anlaşmazlıklar olması hasta yönetimini zorlaştırabilmektedir (1-2).

Tüm bu nedenlerle hem gereksiz tetkik yapılmasını önlemek, hem ekartasyonu güçlendirmek, hem de tanı konulan hastalarda prognozu öngörmek için çeşitli risk skrolama sistemleri ve laboratuvar testleri kullanılmaktadır. PE tanısını dışlamak için pulmoner emboli dışlama kriterleri (PERC), klinik olasılığını belirlemek için Wells' skoru ve revize Geneva skoru, prognozu ve mortaliteyi öngörmek için ise PESI skrolama sistemleri kullanılmaktadır. Artmış Pro-BNP, serum troponinleri, laktat düzeyleri ve hiponatremi PE hastalarında artmış ölüm riski ile ilişkilidir (1-2,5,7).

PE'de kesin tanı koydurucu bir laboratuvar belirteci yoktur. Bu nedenle çalışmalar ideal bir tanı koydurucu bir belirteç üzerine yoğunlaşmaktadır. İdeal prognostik ve tanısal markerlar kolay çalışılmalı ve kolay değerlendirilebilir olması gerekmektedir. Karboksihemoglobinin (COHb) ve methemoglobinin (MetHb) kan gazında kolayca ulaşılabilen ve ölçülebilen değerlerdir.

Pulmoner emboli sıklığı yaş ile giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalarda hastaların ortalama yaşı 47-76 arasında geniş bir aralıkta olduğu görülmektedir (5,12-13). Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı literatürle benzer olarak 56.4 olarak tespit edilmiş olup akut PTE saptanan hastalarda yaş ortalaması 55.3 idi. Literatürü incelediğimizde PTE ile cinsiyet arasında herhangi bir ilişkinin olmadığını görmekteyiz. Ancak üreme çağındaki kadınlarda ve yaşlı erkeklerde daha sık rastlandığına dair bulgular vardır (5-6,11,13). Miniati ve arkadaşları ise erkek cinsiyetin PE riskini arttıran on etmenden biri olduğunu bildirmişlerdir (94). Bizim çalışmamızda PTE saptanan grupta hem erkek cinsiyet baskınlığı hem de PTE saptanan erkeklerin kadınlardan daha yaşlı olduğu sonucuna ulaşıldı. PTE saptanan erkek hastaların daha yaşlı olması PTE'nin erkek hastalarda daha sık görülmesinin bir açıklaması olabilir.

Wells ve arkadaşları PTE şüphesiyle başvuran hastalarda çeşitli risk faktörlerine, klinik ve fizik muayene bulgularına ayrı ayrı puanlar vererek düşük,

orta, yüksek klinik olasılık şeklinde skorlama yöntemi geliştirmişlerdir (90). Çalışmamızda Wells skorları değerlendirildiğinde pulmoner emboli tespit edilen ve edilmeyen olgular arasında istatistiksel olarak PTE tanısı alan grup lehine anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Çalışmamızda düşük Wells skoruna sahip hastamız yok idi. Çalışmamızda klinik olarak PTE şüphesi olan hastalar çalışmaya dahil edildiğinden hiçbir hastamızda düşük Wells skoru olmaması beklenen bir sonuçtu. Shen ve arkadaşlarının yaptığı geniş kapsamlı bir meta analizde; Wells skoru düşük olanlarda PTE olasılığı %1-13 arasında, Wells skoru orta olasılık olanlarda PTE olasılığı %28-58 arasında ve Wells skoru yüksek olanlarda PTE olasılığı %58-93 saptanmıştır (151). Bizim çalışmamızda Wells orta olan grupta PTE %67,6 saptanırken, Wells skoru yüksek olan grupta PTE %100 saptandı.

PTE tanısında çeşitli biyokimyasal markerlar kullanılmıştır. Bunların en iyi bilineni ve bugün hala kullanılmakta olan D-dimer testidir. Spesifik bir fibrin yıkım ürünü olan D-dimer düzeyleri Derin Ven Trombozu (DVT) ve PTE'li hastalarda arttığı gibi aterosklerotik kalp hastalıkları, maligniteler, renal hastalıklar, mezenterik hastalıklar, serebrovasküler inme gibi hastalıklarda da artabilir. Ayrıca karaciğer hastalıkları, yüksek romatoid faktör, inflamasyon, malignite, travma, gebelik, yakın zamanda cerrahi ve ileri yaş gibi durumlarda yanlış pozitiflik verebilir (1-2,5-7,105). Klinik olasılık düşük orta olan hastalarda negatif prediktif değeri yüksek iken, yüksek değerler hiçbir zaman tanı koydurucu değildir. Testin duyarlılığı kullanılan ölçüm tekniğine bağlı olarak değişebilir. Klinik olasılık skoru ve D-Dimer'in beraber yorumlanması önerilmektedir (5,7). Bizim çalışmamızda D-dimer düzeyi bakılan hastaların % 78.89'unun (78) D-dimer'i yüksek tespit edilmiştir. D-dimer düzeyleri literatürden farklı olarak her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0,211$). Ancak mortal seyreden hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi ($p:0.008$). Fibrinojen, koagülasyon mekanizmasında rol oynayan akut faz reaktanıdır. Plazma fibrinojeni, bir trombüsün yapısını oluşturan başta protein olan fibrinin kaynağıdır. Yüksek plazma fibrinojeni, çeşitli çalışmalarda inme, pulmoner tromboemboli ve koroner arter hastalığı ve riskinin bir prediktörü olarak ortaya çıkmıştır (152). Klover ve arkadaşlarının 77608 hastada yaptığı çalışmada fibrinojen değerlerinin yüksek olması PTE riskini 2,1 kat arttırdığı saptandı (153).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde PTE tanılı hastalarda fibrinojen düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi (p:0,029).

PTE hastalarında en sık hipoksemi olmak üzere; hipokapni ve respiratuar alkaloz gibi değişiklikler kan gazında görülebilmektedir. Ayrıca %10-25 oranında normal kan gazı değerleri saptanabilir (1,2,5,109-110). Çalışmamızda PTE saptanan grupta PO₂ düzeyleri istatistiksel olarak daha düşük bulundu ancak pH ve PCO₂ düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Masotti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PTE tanısı alan hastaların ortalama PO₂ 54 mmHg ve ortalama PCO₂ 41 mmHg bulunmuştur (154). Bu değerler çalışmamızda sırasıyla 76,07 mmHg ve 33,64 mmHg olarak bulunmuştur.

Literatürde karboksihemoglobinin ve methemoglobin düzeyi ile pulmoner emboli arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma sayısı çok azdır. Bu konuda ulaşabildiğimiz bir çalışma olup, bu çalışma Kakavas ve arkadaşları (28) tarafından 2015 yılında Yunanistan'da retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya acil serviste PTE tanısı alan ortalama yaşı 76 olan cinsiyet dağılımı benzer 156 hasta alınmıştır. Bizim çalışmamızda kadın (% 56,1) yoğunluğu olup ortalama yaş PTE tanısı alanlarda 55,3'tür. Kakavas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MetHb ve COHb değerlerinin hastalığın ciddiyetini ve riskini gösteren troponin, BNP ve Apache II gibi parametrelerle karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur (28). Ancak bizim çalışmamızda MetHb ve COHb düzeylerini PTE tanı ve prognozuna katkısı olmadığı tespit edildi.

Çalışmamızda karboksihemoglobin değerleri pulmoner emboli tanısı almış olan hastalarda, pulmoner emboli ekarte edilmiş hastalara oranla anlamlı olarak daha yüksek çıktı (ortalama:% 0,90 p:0,001). Normal sağlıklı popülasyonda COHb'nin ortalama değerleri % 0.3- % 2.6 arasındadır. Bu değer normal aralıkta olmasına rağmen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek idi. Pulmoner emboli alt grup analizinde nonmasif PTE tanısı almış hastalar ile masif ve submasif PTE tanısı alan grup karşılaştırıldığında COHb değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,112). Kakavas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karboksihemoglobin değerlerinin yüksek riskli (masif PTE+ submasif PTE) PTE tanısı almış grupta düşük olabileceği belirtilmektedir ancak bizim çalışmamız bunu desteklememektedir.

Çalışmalarda COHb değerinin kritik hastalıklarda prognoz göstergesi olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Pnömoni, sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve akut iskemik hastalık gibi kritik durumlarda COHb değerlerinin yüksek olabileceği söylenmektedir (22,24). Kardiyovasküler cerrahi sonrası yoğun bakımlarda COHb değerinin hem çok düşük olması hem de çok yüksek olması mortaliteyi arttırmaktadır (26). Bizim çalışmamızda COHb değeri PTE tanısı almış olan grupta anlamlı olarak yüksek olup, mortalite riskine göre alt grup analizi yapıldığında her iki grup (masif + submasif ile non-masif) arasında COHb düzeyleri benzer saptandı. Kakavas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mortal seyreden hastalarda COHb düzeyleri düşük seyretmiştir (28). Bu nedenle COHb düzeyinin akut PTE'nin prgonozunda bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda mortal seyreden vakalarımızdaki COHb düzeyi ile mortal seyretmeyen hastalarımızın COHb düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,200).

Methemoglobin değerleri bakımından PTE tanısı almış olan grup ile PTE tanısı ekarte edilmiş grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,747). PTE tanısı almış grubun alt grup analizine bakıldığında düşük riskli grup ile orta ve yüksek riskli grup karşılaştırılmış olup methemoblogin değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,283). Kakavas ve arkadaşlarının çalışmasında PTE tanısı almış yüksek riskli grupta MetHb değerinin yükselebileceği söylenmektedir (28). Ancak çalışmamızda MetHb ile PTE arasından bir korelasyon saptanmamıştır. Kakavas ve arkadaşlarının yaptığı çalışma bu konuda yapılan tek çalışma olup çalışma incelendiğinde çalışmaya alınma kriterleri çok geniş, dışlama kriterleri ise çok azdır. Söz konusu çalışmada PTE tanısı ABTA ile doğrulanmış tüm hastalar çalışmaya dahil edilirken, sadece aktif sigara içicisi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Dolayısıyla COHb değerini yükseltebilecek pnömoni, sepsis, SIRS, akut iskemik olaylar ve MetHb düzeylerini yükseltebilecek durumlar çalışma dışında bırakılmamıştır. Bu çalışmada MetHb ile PESI arasında pozitif korelasyon olmasının sebebi geniş dahil edilme kriterleri olduğunu düşünmekteyiz.

PTE'de masif, submasif ve nonmasif olarak başlıca 3 klinik durumdan biri saptanmaktadır. Masif PE tüm PE olgularının %4,2'inde görülür ve mortalitesi

%58 civarındadır (8). Bizim çalışmamızda da hastaların %6,75'i (5) masif, %13,51'i (10) submasif, %79,72'si (59) ise nonmasif PTE olarak saptandı. Hastaların mortalite üzerine etkisi bakıldığında 3 (%60) hastamız masif PTE tanılı, diğer 3 (%22.20) hastamız ise submasif PTE tanılıydı. Beklendiği gibi masif ve submasif olan hastalarda ölüm oranlarının daha yüksek olarak saptandı.

Sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri olan yüksek BNP ve troponin değerleri erken mortalite ve komplike klinik seyir ile ilişkilidir (1,5,7). Başvuru sırasında hemodinamik olarak stabil olan vakalarda, prognoz belirlenmesinde laboratuvar belirteçlerinden kardiyak troponinler akut PTE olgularının kısa dönem prognozlarının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Pulmoner embolide, kardiyak troponinin artma nedeninin eşlik eden hipotansiyon, sağ ventrikül infarktı veya hipoksemi olabileceği düşünülmektedir (155). Kardiyak troponinler (troponin I, troponin T) PE'de 6-12 saat içinde yükselmekte ve 40 saat içinde normal seviyeye ulaşmaktadır (1,5,155). Khan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 93 hastanın 56 (%60.21)'sının troponin düzeylerinin yükseldiğini göstermiştir (156). Lankeit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise troponin düzeyleri yüksek olan hastalarda 30 günlük mortalite % 8.7 bulunmuştur (157). Bizim çalışmamızda PTE tanısı alan ve PTE tanısı dışlanan hastalar arasında BNP ve troponin düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı ancak masif ve submasif PTE ile nonmasif PTE karşılaştırıldığında troponin düzeyleri beklendiği gibi masif ve submasif grupta istatistiki olarak daha yüksek idi ($p<0.001$) Kakavas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COHb'nin NT-proBNP ve troponin ile negatif korele olduğu, MetHb'nin ise NT-proBNP ve troponin ile pozitif korele olduğu saptanmıştır (28). COHb ve MetHb düzeylerinin sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri ile korele saptanmış olması, COHb ve MetHb düzeylerinin akut PTE'nin prgonozunda bir belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Ancak bizim çalışmamızda MetHb ve COHb düzeyleri ile sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Kakavas ve arkadaşlarının çalışmasında konjestif kalp yetmezliği, pnömoni, intersitisyel akciğer hastalıkları ve akut koroner sendrom gibi durumların çalışma dışında bırakılmamış olması bu farklılığın ortaya çıkmasına neden olduğunu düşünmekteyiz.

Pulmoner tromboembolizm (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. Prognostik değerlendirmede çeşitli klinik skorlamalar kullanılmaktadır. Bunlardan en çok kullanılanı pulmoner embolizm şiddet indeksidir (PESI) (5). Bu skorlamada rutin olarak elde edilebilen 11 klinik parametreden faydalananak klinisyenlere görüntüleme veya laboratuvar testlerine ihtiyaç duymadan yatak başında PTE için risk belirleme olanağı sağlamıştır. Bu modelin PTE tanısı almış hastaların mortal seyredip seyretmeyeceğini tahmin etmede doğru sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Otuz günlük sonucun tahmin edilmesi için test karakteristikleri (mortalite, VTE rekürrensleri ve major kanama) yapılan çalışmada karşılaştırılmıştır (151). PESI skorlamasına bakıldığında hastalarımızın %66,2'si (%49) düşük risk grubunda (Sınıf 1-2), %33,8'i (25) yüksek risk grubunda yer almaktaydı. Nordenholz ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre 168 hastadan 91'inin (% 54,2) düşük risk grubunda olduğu bulunmuştur (sensitivite % 83). Bu çalışmada yüksek risk grubunda olan hastalardan 5'inin (% 5,4) öldüğü bildirilmiştir (158). Bizim çalışmamızda ise PTE nedeniyle 6 (%8.10) hastamız öldü. Hastaların ortalama PESİ skoru 122,5 olarak bulundu. Kakavas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COHb ile PESİ arasında negatif korelasyon, MetHb ile PESİ arasından pozitif korelasyon saptanmıştır (28). Bizim çalışmamızda PESİ skoru ve Methb ile COHb düzeyleri arasından pozitif ya da negatif korelasyon saptanmamıştır.

Sağ ventrikül işlev bozukluğunu PTE'nin önemli bir prognostik göstergesidir. Ekokardiyografi (EKO) PTE tanısında rutinde kullanılmamakla birlikte sağ kalp yetmezliği ve sağ kalp boşluklarındaki trombüsü gösterebilmesi dolayısıyla hipotansif şok ile gelen stabil olmayan hastalarda ilk aşamada kullanılabilir (1,5,7). Ten Wolde ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde sağ ventrikül işlev bozukluğu düşündüren EKO bulguları olan hastalarda mortalitenin iki kat arttığını göstermişlerdir (159). Literatürde Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) düştükçe PTE riskinin arttığına dair yayınlar vardır (5). Bizim hastalarımızda çalışma dizaynı nedeniyle her iki grupta EF düzeyi açısından fark yoktu ancak ölen hastalarımızın tümünde sağ ventrikül işlev bozukluğu vardı. EKO, sağ

ventrikül işlev bozukluğunu göstermede güvenilir, kolay uygulanabilen ve ucuz bir yöntemdir. Ancak çoğu merkezde, akut dönemde EKO yapabilen bir uzmana ulaşmak zor olmaktadır. Nitekim çalışmamızda poliklinikten takip ettiğimiz hastaların sayısının görece çok olması ve EKO'nun hastalığın akut döneminden çok daha stabil hale geldiği dönemde yapılmış olmasından dolayı hastaların EKO'da ölçülen pulmoner arter basınçları (PAB) arasında fark bulunamadığını düşünmekteyiz.

PTE sıklıkla alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanır. Pulmoner tromboembolizm olgularının yaklaşık %30-50'sinde, alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi ile trombüs varlığı saptanmıştır (1-2,5). Günümüzde venografinin yerini artık alt ekstremitte ultrasonografisi almıştır. Rehberlerde seri inceleme önerilmektedir (5,7). Çalışmamızda %15.9 oranında alt ekstremitte doppler incelemesinde tromboz saptanmıştır. Çalışmamızda DVT oranının az olması seri ultrasonik inceleme yapılamamasına bağlı olabilir.

PTE sıklıkla ek hastalıklarla birlikte dir. Dahiliye servislerinde yatan hastalarda %20 oranında PTE saptandığını gösteren çalışmalar vardır (5). Bizim çalışmamızda en sık görülen ek hastalıklar Hipertansiyon (HT) ve Diabetes Mellitus (DM) idi. HT ve DM'nin toplumda sık görülüyor olması çalışmamızda aldığımız PTE şüpheli hastalarda da en çok tespit edilen ek hastalık olmasının bir açıklaması olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

PTE tanısında COHb ve MetHb düzeylerinin tanı ve prognozunda yerini araştırmak amacıyla 107 hasta incelendi.

1. Çalışmada PTE tanısı alan hastaların arteriyel kan gazındaki ortalama COHb düzeyleri % 0.90, MetHb düzeyleri %0.25 idi.
2. PTE tanısı alan grupta COHb düzeyi kandaki normal düzeyde olmasına rağmen kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ancak MetHb düzeyleri PTE tanısı alan grup ile ekarte edilen grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.
3. Çalışma süresince ölen vakalar ve sağ kalan vakaların COHb ve MetHb düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grup arasından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Pulmoner tromboemboli (PTE) sık rastlanan ve mortal seyredebilen bir hastalıktır. Erken tanı ve tedavi hastaların yaşam süresine olumlu katkılar yapmaktadır. Çalışmamızda PTE tanısı alan grupta COHb düzeyi istatistiksel anlamlı yüksek tespit edildi. Ancak bu değer de kandaki normal COHb düzeyinden daha yüksek değildi. Literatürdeki tek çalışmadan farklı olarak MetHb ve COHb düzeylerinin PTE tanı ve prognozunda istatistiki olarak anlamlı farklılık yaratmadığını saptadık. Bu farklılığın çalışmanın yapıldığı hasta popülasyonunun kliniği ve özelliklerinden kaynaklandığını düşünüyoruz. Bu konunun araştırmacılar tarafından daha iyi planlanmış prospektif çalışmalar ile desteklemesi gerektiğini düşünüyoruz.

ÖZET

Araştırma Pulmoner Tromboemboli (PTE)'de Karboksihemoglobin (COHb) ve Methemoglobin (MetHb) düzeylerinin PTE tanı ve prognozuna olan etkilerini incelemek üzere retrospektif yapılmıştır. Akciğer Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (ABTA) veya Ventilasyon /Perfüzyon Sintigrafisi ile PTE tanısı doğrulanmış olgular Pulmoner Emboli olarak kabul edildi. Aynı yöntemlerle PTE dışlanmış hastalar kontrol grubu olarak alındı.

Çalışmaya karbonmonoksit zehirlenmesi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sepsis, pnömoni, astım, idiopatik pulmoner fibrozis, bronşiektazi, dekompanse kalp yetmezliği olan ya da Methemoglobinemi yapabilecek ilaç (sülfonamidler, dapson, fenasetin, primakin, benzokain) kullanan hastalar dahil edilmedi.

Çalışmamızda 01.11.2015 ile 31.08.2016 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Pulmoner Tromboemboli (PTE) ön tanısıyla 762 hastanın tetkik edildiği saptandı. Bu hastalardan çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 107 hasta çalışmaya alındı. Tüm olguların yaş ortalaması $56,44 \pm 17,3$ (21-86) olup, PTE tanısı alan hastaların yaş ortalaması 55,3 PTE dışlanmış olan hastalar ise 59 idi ($p:0.27$). En sık görülen komorbid hastalıklar hipertansiyon (%24) ve diabetes mellitus (%20,6) olarak tespit edildi. PTE tanısı almış olan hastaların %79,7'si (59) Non-masif PTE, %13,51'i (10) Sub-masif PTE ve %6,7'si (5) masif PTE tanısı almıştı. Her iki grupta kan gazı parametreleri karşılaştırıldığında PTE tanısı almış grupta COHb düzeyleri istatistiksel anlamlı yüksek iken ($p:0.001$), PO₂ düzeyleri PTE tanısı ekarte edilmiş grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p:0.028$). Çalışmamızda PTE nedeniyle erken dönemde 6 (%8,1) hastamız öldü. Ölen hastaların %66,6'sı (4) erkek %33,3'ü (2) si kadın idi. Ölen hastalar ile yaşayan hastalar karşılaştırıldığında Wells ve PESİ skoru ortalaması, D-dimer ve troponin düzeyleri ölen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi. Diğer bütün bakılan parametrelerde anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda COHb düzeyleri PTE tanısı alan grupta, PTE tanısı ekarte edilmiş gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır. Ancak bu değer COHb'nin kandaki normal düzeyinden daha yüksek değildir. Literatürdeki tek

Çalışmadan farklı olarak MetHb ve COHb düzeylerinin PTE tanı ve prognozunda istatistiki olarak anlamlı farklılık yaratmadığını saptadık.

Anahtar sözcükler: Karboksihemoglobinemi, Methemoglobinemi, Pulmoner emboli



ABSTRACT

The diagnosis of pulmonary embolism is difficult and may be misdiagnosed because it does not occur with a specific clinical picture. On the other hand, early diagnosis is very important because early treatment is highly effective. Pulmonary Embolism does not have a definite diagnostic laboratory marker. For this reason, studies focus on an ideal diagnostic marker. Ideal prognostic and diagnostic markers should be easy to work with and easy to evaluate. In our study, the parameters that can be easily measured in blood gases such as carboxyhemoglobin (COHb) and methemoglobin (MetHb) were investigated in the diagnosis and prognosis of pulmonary embolism.

The study was retrospectively conducted to investigate the effects of Carboxyhemoglobin (COHb) and Methemoglobin (MetHb) levels on the diagnosis and prognosis of Pulmonary Thromboembolism. Pulmonary Computed Tomography Angiography (ABTA) or Ventilation / Perfusion Scintigraphy confirmed PTE diagnosis accepted as Pulmonary Embolism. Patients with pulmonary embolism excluded by the same method were included as control group. Patients who were taking medication (sulfonamides, dapsone, phenacetin, primaquine, benzocaine) that could cause Methemoglobinemia and patients who had diseases that could cause carboxyhemoglobinemia, such as; chronic obstructive pulmonary disease, sepsis, pneumonia, asthma, idiopathic pulmonary fibrosis, bronchiectasis, decompensated heart failure were not included in the study.

In our study, it was determined that 762 patients were diagnosed with Pulmonary Thromboembolism (PTE) in Medical School of Akdeniz University between 01.11.2015 and 31.08.2016. Among these patients, 107 patients who met the inclusion criteria were included in the study. The mean age of all cases was 56.44 ± 17.3 (21-86). The mean age of the patients who were diagnosed with PTE was 55.3 and the patients with PTE excluded were 59 (p: 0.27). The most common comorbid diseases were hypertension (24%) and diabetes mellitus (20.6%). Of the patients who had PTE, 79.7% (59) had non-massive PTE, 13.51% (10) sub-mass PTE and 6.7% (5) massive PTE. When the blood gas parameters were compared in both groups, COHb levels were found to be

significantly higher (p: 0.001) in the PTE-diagnosed group and PO2 levels were found to be statistically higher in the PTE-discarded group (p: 0.028). In our study, 6 (8,1%) patients died early due to PTE. Of the patients who died, 66.6% (4) were male and 33.3% (2) were female. When the patients who died and the patients who live were compared, the average of Wells and PESI score, D-dimer and troponin levels were statistically significantly higher in the patients who died. No significant difference was found in all other parameters examined.

In our study, COHb levels were found to be statistically higher in PTE-diagnosed group with compared PTE-diagnosed discarded group. However, this value is not higher than the normal level of COHb. Unlike the only study in the literature, we found that the levels of MetHb and COHb did not differ statistically in the diagnosis and prognosis of PTE.

Key Words: Carboxhemoglobinemia, Methemoglobinemia, Pulmonary Thromboembolism

KAYNAKLAR

1. Arseven O. Pulmoner Tromboembolizm. Özlü T (editör). Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı. Cilt I. İstanbul, İstanbul Kıp Kitapevi. 2010. S:1185-1219.
2. Arseven O. Pulmoner tromboembolide klinik ve laboratuvar bulguları, tanı yaklaşımı. Metintaş M (editör). Pulmoner Tromboemboli. Eskişehir: ASD Toraks Yayınları, 2001: 95-110.
3. Martinez C, Cohen AT, Bamber L, Rietbrock S. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost.* 2014;112:255–263.doi: 10.1160/TH13-09-0793.
4. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Magnani JW, O'Donnell C. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb Res.* 2016;145:27–33.
5. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, Ekim N, Erkan L, Fındık S ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Trombo-embolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2015; 10(11):1-49.
6. Demir M, Erdemli B, Kurtoğlu M, Öngen G, Altıntaş F, Beyan C ve ark. Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Klavuzu. 2010; 1-127
7. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N et al. ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033 –3069.
8. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386–1389
9. Kostadima E, Zakynthinos E. Pulmonary embolism: pathophysiology, diagnosis, treatment. *Hellenic J Cardiol* 2007;48:94–107
10. Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, Schulman KL. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *Am J Hematol.* 2011;86:217-220.
11. Bateson D, Butcher BE, Donovan C, Farrell L, Kovacs G, Mezzini T et al. Risk of venous thromboembolism in women taking the combined oral contraceptive: A systematic review and meta-analysis. *The Royal Australian College of General Practitioners.* 2016; 59-67.
12. Johnson SA, Eleazer GP, Rondina, MT. Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Venous Thromboembolism in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2016; 64(9), 1869-1878.
13. Caprini JA. Update on Risk Factors for Venous Thromboembolism. *The American Journal of Medicine.* 2005;1-10.
14. Leibovitz A, Blumenfeld O, Segal R, Lubart E, Baumoebl Y, Habet B. Gender-associated findings in postmortem examinations of elderly patients: an increased rate of pulmonary embolism in women. *The Israel Medical Association journal: IMAJ.* 2003; 5(5), 340-342.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC. "Venous thromboembolism in adult hospitalizations-United States, 2007-2009." *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 61.22 (2012): 401.

16. Duwe K, Shiau M, Budorick N, Austin JHM, Berhmen YM. Evaluation of the lower extremity veins in patients with suspected pulmonary embolism: a retrospective comparison of helical CT venography and sonography. *Am J Roentgenol* 2000;175:1525–31.
17. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(3), 370-372.
18. Kline JA. Thromboembolism. In: Tintinalli JE, Cline DM, Stapczynski JS, Ma OJ, Cydulka RK, Meckler GD eds. *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 7 th ed. New York, The McGraw-Hill; 2011: 430-441
19. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82:203–205
20. Nijkeuter M, Sohne M, Tick LW, Kamphuisen PW, Kramer MH, Laterveer L et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. *Chest* 2007; 131: 517–23.
21. Kao LW, Nañagas KA. Carbon monoxide poisoning. *Emergency Medicine Clinics*. 2004 Nov 1;22(4):985-1018
22. Yasuda H, Yamaya M, Nakayama K, Ebihara S, Sasaki T, Okinaga S. Increased arterial carboxyhemoglobin concentrations in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005 Jun 1;171(11):1246-51.
23. Mall TH, Grossenbacher M, Perruchoud AP, Ritz R. Influence of moderately elevated levels of carboxyhemoglobin on the course of acute ischemic heart disease. *Respiration*. 1985 Jul 1;48(3):237-44.
24. Yasuda H, Yamaya M, Yanai M, Ohnui T, Sasaki H. Increased blood carboxyhaemoglobin concentrations in inflammatory pulmonary diseases. *Thorax*. 2002 Sep 1;57(9):779-83.
25. Scharte M, von Ostrowski TA, Daudel F, Freise H, Van Aken H, Bone HG. Endogenous carbon monoxide production correlates weakly with severity of acute illness. *European journal of anaesthesiology*. 2006 Feb 1;23(02):117-22.
26. Melley DD, Finney SJ, Elia A, Lagan AL, Quinlan GJ, Evans TW. Arterial carboxyhemoglobin level and outcome in critically ill patients. *Critical care medicine*. 2007 Aug 1;35(8):1882-7.
27. Carbon Monoxide Lurking within: The Danger of Carboxyhemoglobinemia in Acute Care. *Carboxyhemoglobinemia in Acute Care*. <http://www.masimo.co.uk/pdf/whitepaper/CO-ED&EMS.PDF>
28. Kakavas S, Papanikolaou A, Ballis E, Tatsis N, Goga C, Tatsis G. Carboxyhemoglobin and methemoglobin levels as prognostic markers in acute pulmonary embolism. *The American journal of emergency medicine*. 2015 Apr 30;33(4):563-8.
29. Wu L, Wang R. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications. *Pharmacological reviews*. 2005 Dec 1;57(4):585-630.

30. Guyton CA, Hall JE. Solunum. Tıbbi Fizyoloji. 11. Basım. Nobel Tıp Kitapevi. 2007; 471-532.
31. Linares LA, Peretz TY, Chin J. Methemoglobinemia induced by topical anesthetic (benzocaine). Radiotherapy and Oncology. 1990 Jul 1;18(3):267-9.
32. Karavelioğlu A, Şen AT. Lokal prilokaine bağlı Methemoglobinemi: Olgu sunumu. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.2012 (1)4; :304-308
33. Jaffe ER. Hereditary methemoglobinemias associated with abnormalities in the metabolism of erythrocytes. The American journal of medicine. 1966 Nov 1; 41(5):786-98.
34. Sayın P, Türk Ş, Ünsal O, Dobrucalı UH, Açık E, Hancı A. Sünnet sırasında lokal prilokain kullanımına bağlı methemoglobinemi: Bir olgu sunumu. Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2012;46(1):33-35
35. Toksöz A, Aydoğmuş Ü, Mine AK, Keskin G, Tavil B. Sünnet Öncesi Uygulanan Lokal Prilokaine Bağlı Gelişen Bir Methemoglobinemi Olgusu. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2013 Jul 27;7(2).
36. Asan G. Rejyonel blok ile üst ekstremitte cerrahi operasyonu geçirecek hastalarda kan methemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı. Sivas 2015
37. Hurford WE. Inhaled nitric oxide therapy. Current Opinion in Anesthesiology. 1996 Feb 1;9(1):117
38. Rossaint R, Gerlach H, Schmidt-Ruhnke H, Pappert D, Lewandowski K, Steudel W, et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. Chest. 1995 Apr 30;107(4):1107-15.
39. Akmal AH, Hasan M. Role of nitric oxide in management of acute respiratory distress syndrome. Annals of thoracic medicine. 2008 Jul 1;3(3):100
40. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ et al. Effects of inhaled nitric oxide for the acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Crit Care Med 1998; 26:15-23
41. Schuerholz T, Irmer J, Simon TP, Reinhart K, Marx G. Methemoglobin level as an indicator for disease severity in sepsis. Friedrich-Schiller University, Jena, Germany Critical Care 2008, 12(Suppl 2):P:448 (doi: 10.1186/cc6669).
42. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. The American journal of medicine, 2004; 117(1), 19-25.
43. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'fallon WM, Melton III LJI. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Archives of internal medicine, 160(6), 2000;761-768.
44. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento Ret 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 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92(2):199-205.
45. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1–7
 46. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008;117(1):93–102
 47. Ashrani AA, Gullerud RE, Petterson TM, Marks RS, Bailey KR, Heit JA. Risk factors for incident venous thromboembolism in active cancer patients: A population based case–control study. *Thrombosis research*. 2016 Mar 31;139:29-37.
 48. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer—a cohort study using linked United Kingdom databases. *European journal of cancer*. 2013 Apr 30;49(6):1404-13.
 49. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013 Feb 1;119(3):648-55.
 50. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, Morabito D, Speetzen LS. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Annals of surgery*. 2004 Sep 1;240(3):490-8.
 51. Park MS, Perkins SE, Spears GM, Ashrani AA, Leibson CL, Boos CM, Harmsen WS, Jenkins DH, Bailey KR, Ballman KV, Heit JA. Risk factors for venous thromboembolism after acute trauma: A population-based case-cohort study. *Thrombosis research*. 2016 Aug 31;144:40-5.
 52. Jeremitsky E, Germain NS, Kao AH, Ong AW, Smith RS. Risk of pulmonary embolism in trauma patients: Not all created equal. *Surgery*. 2013 Oct 31;154(4):810-5.
 53. Knudson MM, Gomez D, Haas B, Cohen MJ, Nathens AB. Three thousand seven hundred thirty-eight posttraumatic pulmonary emboli: a new look at an old disease. *Annals of surgery*. 2011 Oct 1;254(4):625-32.
 54. Tornetta P, Bogdan Y. Pulmonary embolism in orthopaedic patients: diagnosis and management. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2012 Sep 1;20(9):586-95.
 55. Knudson MM, Ikossi DG. Venous thromboembolism after trauma. *Current opinion in critical care*. 2004 Dec 1;10(6):539-48.
 56. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23 suppl 1):I-9.
 57. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Archives of internal medicine*. 2002 May 27;162(10):1182-9.
 58. Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). *PLoS Med*. 2006 Aug 22;3(8):e307.

59. Watson HG, Baglin TP. Guidelines on travel-related venous thrombosis. *British journal of haematology*. 2011 Jan 1;152(1):31-4.
60. Özsu S, Uzun O. Gebelerde pulmoner tromboembolinin tanı ve tedavisi. *Tuberk Toraks* 2015;63(2):132-139
61. Simcox LE, Ormesher L, Tower C, Greer IA. Pulmonary thromboembolism in pregnancy: diagnosis and management. *Breathe*. 2015 Dec;11(4):282.
62. Blondon M, Casini A, Hoppe KK, Boehlen F, Righini M, Smith NL. Risks of venous thromboembolism after cesarean sections: a meta-analysis. *CHEST Journal*, 2016;150(3), 572-596.
63. van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1393–1403.
64. Rosengren A, Fredén M, Hansson PO, Wilhelmsen L, Wedel H, Eriksson H. Psychosocial factors and venous thromboembolism: a long-term follow-up study of Swedish men. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008 Apr 1;6(4):558-64.
65. Biere-Rafi S, Di Nisio M, Gerdes V, Porreca E, Souverein P, Boer A, Büller H, Kamphuisen P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2011 Jun 1;20(6):635-42.
66. Huerta C, Johansson S, Wallander MA, Rodríguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Archives of internal medicine*. 2007 May 14;167(9):935-43.
67. Agarwal V, Phung OJ, Tongbram V, Bhardwaj A, Coleman CI. Statin use and the prevention of venous thromboembolism: a meta-analysis. *International journal of clinical practice*. 2010 Sep 1;64(10):1375-83.
68. Steffen LM, Folsom AR, Cushman M, Jacobs DR, Rosamond WD. Greater fish, fruit, and vegetable intakes are related to lower incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Circulation*. 2007; 115:188-195
69. 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;58:470–484
70. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2002 Mar 7;346(10):752-63.
71. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thrombosis Journal*. 2006 Sep 12;4(1):15.
72. Hammer GD, McPhee SJ. *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*. Seventh Edition. Chapter 9. Pulmonary Disease. 243-250
73. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism, part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation*. 2003;108: 2726–2729.

74. Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest*. 1992 Apr 30;101(4):163S-71S.
75. Er M. Pulmoner Emboliye Tanısal Yaklaşım. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2015; 3 (1): 1-15
76. Busse LW, Vourlekis JS. Submassive pulmonary embolism. *Critical care clinics*. 2014 Jul 31;30(3):447-73.
77. Mehta N, Sekhri V, Lehrman SG, Aronow WS. Management of massive and submassive pulmonary embolism. *American journal of therapeutics*. 2013 Nov 1;20(6):664-75.
78. 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(20):2753.
79. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Annals of emergency medicine*. 2004 Nov 30;44(5):503-10.
80. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2010 May 1;8(5):957-70.
81. Righini M, Le Gal G, Perrier A, Bounameaux H. The challenge of diagnosing pulmonary embolism in elderly patients: influence of age on commonly used diagnostic tests and strategies. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005 Jun 1;53(6):1039-45.
82. Kruip MJ, Söhne M, Nijkeuter M, Kwakkel-Van Erp HM, Tick LW, Halkes S et al. A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Journal of internal medicine*. 2006 Nov 1;260(5):459-66.
83. Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJ. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *CHEST Journal*. 2001 Sep 1;120(3):791-5.
84. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *Jama*. 2006 Jan 11;295(2):172-9.
85. Kline JA, Webb WB, Jones AE, Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Annals of emergency medicine*. 2004 Nov 30;44(5):490-502.
86. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 2008 Apr 25;371(9621):1343-52.
87. Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, Prins MH, Buller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2003 Jun 17;138(12):941-51.
88. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous

- thromboembolism: a systematic review. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2007 Feb 1;5(2):296-304.
89. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. 2006 Jun 1;354(22):2317-27.
 90. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 2003 Sep 25;349(13):1227-35.
 91. 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. *Annals of internal medicine*. 2004 Apr 20;140(8):589-602.
 92. Atasoy Ç, Fitoz S, Numanoğlu N. Pulmoner Tromboembolizm Tanısında Bilgisayarlı Tomografi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2001; 49(1): 156-162
 93. Palla A, Donnamaria V, Petruzzelli S, Rossi G, Riccetti G, Giuntini C. Enlargement of the right descending pulmonary artery in pulmonary embolism. *American journal of roentgenology*. 1983 Sep 1;141(3):513-7.
 94. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999 Mar 1;159(3):864-71.
 95. Șofariu C, Sabău D. Advantages and limits of ultrasonographic examination on chronic venous insufficiency. *Acta Medica Transilvanica*. 2012 Mar 1;17(1).
 96. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Bmj*. 1998 Jan 3;316(7124):17-20.
 97. Söhne M, Ten Wolde M, Büller HR. Biomarkers in pulmonary embolism. *Current opinion in cardiology*. 2004 Nov 1;19(6):558-62.
 98. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K 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.
 99. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Chlebus M, Miśkiewicz ZC, Jedrusik P et al. Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *European heart journal*. 1995 Apr 1;16(4):534-8.
 100. Moores LK, Jackson WL, Shorr AF, Jackson JL. Meta-analysis: outcomes in patients with suspected pulmonary embolism managed with computed tomographic pulmonary angiography. *Annals of Internal Medicine*. 2004 Dec 7;141(11):866-74.
 101. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *Jama*. 2007 Dec 19;298(23):2743-53.

102. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992 Feb 1;85(2):462-8.
103. Hu J, Li Z, Qu Y, Sun J, Zhang G, Zhang G. Characteristics and clinical value of 3D MR imaging in the diagnosis of pulmonary embolism. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016 Sep 1;12(3):1760-4.
104. Hatabu H, Gaa J, Kim D, Li W, Prasad PV, Edelman RR. Pulmonary perfusion and angiography: evaluation with breath-hold enhanced three-dimensional fast imaging steady-state precession MR imaging with short TR and TE. *AJR. American journal of roentgenology*. 1996 Sep;167(3):653-5.
105. Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism. *The New England Journal of Medicine*. 1198;Volume 339 Number 2. 93-104
106. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;8:CD010864
107. Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism. *Lancet* 2004; 363: 1295–305
108. Lazzeri C, Bonizzoli M, Cianchi G, Gensini GF, Peris A. Troponin I in the intensive care unit setting: from the heart to the heart. *Internal and emergency medicine*. 2008 Mar 1;3(1):9-16.
109. Dantzker DR, Bower JS. Alterations in gas exchange following pulmonary thromboembolism. *CHEST Journal*. 1982 Apr 1;81(4):495-501.
110. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*. 1991 Sep 30;100(3):598-603.
111. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *The American journal of medicine*. 2003 Aug 15;115(3):203-8.
112. Özensoy A, Heper G. Karbonmonoksit Zehirlenmesi. *AİBÜ İzzet Baysal Tıp Dergisi*. 2009;Cilt 4. Sayı 2, 54-59.
113. Omaye ST. Metabolic modulation of carbon monoxide toxicity. *Toxicology* 180 (2002) 139_ 150
114. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal*. 2012 Feb 1;141(2_suppl):7S-47S.
115. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997 Nov 1;30(5):1165-71.
116. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, Verschuren F, Meyer G, Obrosky DS et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *European heart journal*. 2006 Feb 1;27(4):476-81

117. Jiménez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E, Conget F et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *CHEST Journal*. 2007 Jul 1;132(1):24-30.
118. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2011 Jul 8;378(9785):41-8.
119. Lankeit M, Konstantinides S. Is it time for home treatment of pulmonary embolism?. *European Respiratory Journal*. 2012 Sep 1;40(3):742-9.
120. Rudd KM, Phillips EL. New oral anticoagulants in the treatment of pulmonary embolism: efficacy, bleeding risk, and monitoring. *Thrombosis*. 2013 Apr 10;2013.
121. Layish DT, Tapson VF. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *CHEST Journal*. 1997 Jan 1;111(1):218-24.
122. Tanus-Santos JE, Theodorakis MJ. Is there a place for inhaled nitric oxide in the therapy of acute pulmonary embolism?. *American Journal of Respiratory Medicine*. 2002 Jun 1;1(3):167-76.
123. Dias-Junior CA, Montenegro MF, Florencio BC, Tanus-Santos JE. Sildenafil improves the beneficial haemodynamic effects of intravenous nitrite infusion during acute pulmonary embolism. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2008 Oct 1;103(4):374-9.
124. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest Journal*. 2012 Feb 1;141(2_suppl):e419S-94S.
125. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *CHEST Journal*. 2001 Jan 1;119(1_suppl):176S-93S.
126. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119:874–881
127. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Annals of internal medicine*. 1993 Jul 15;119(2):104-9.
128. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 1986 Oct 30;315(18):1109-14.
129. Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003 Oct 30;2003(349):1695-702.
130. Altunbas G, Ercan S, Davutoglu V, Al B. Overview of Warfarin Treatment and Answers to Questions/Varfarin Tedavisine Genel Bakis ve Sorulara Cevaplar. *Journal of Academic Emergency Medicine*. 2013 Mar 1;12(1):38.

131. Göz M. Warfarin-gıda etkileşmesi: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;14(4):320-4.
132. Cove CL, Hylek EM. An updated review of target-specific oral anticoagulants used in stroke prevention in atrial fibrillation, venous thromboembolic disease, and acute coronary syndromes. *Journal of the American Heart Association.* 2013 Oct 10;2(5):e000136.
133. Tekin G. Klinik Pratikte Yeni Oral Antikoagülanların Kullanımı. *MN Kardiyoloji.* 2015; Cilt 22 Sayı 3. 167-173
134. Einstein Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;2010(363):2499-510.
135. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine.* 2013 Feb 21;368(8):699-708.
136. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine.* 2009 Dec 10;361(24):2342-52
137. Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundamental & clinical pharmacology.* 2012 Feb 1;26(1):27-32.
138. Tutar N, Baran B. Yeni Antikoagülanlar Ne Vaat Ediyor?. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2015; 3 (1): 24-33
139. Riley TR, Gauthier-Lewis ML, Sanchez CK, Douglas JS. Role of agents for reversing the effects of target-specific oral anticoagulants. *Am J Health-Syst Pharm.* 2016; 73:e671-8
140. Arseven O. Masif Pulmoner Embolizm. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2004; 4-3-168-178
141. Thabut G, Thabut D, Myers RP, Bernard-Chabert B, Marrash-Chahla R, Mal H, Fournier M. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2002 Nov 6;40(9):1660-7.
142. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *The American journal of medicine.* 2012 May 31;125(5):465-70.
143. Sekhri V, Mehta N, Rawat N, Lehrman SG, Aronow WS. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci.* 2012 Dec 20;8(6):957-69.
144. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2011 Apr 26;123(16):1788-830.
145. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *CHEST Journal.* 2006 Apr 1;129(4):1043-50.
146. Tapson VF. Thrombolytic Therapy for Acute Pulmonary Embolism. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:452–458.
147. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation.* 2006 Jan 31;113(4):577-82.

148. Zhang Z, Zhai ZG, Liang LR, Liu FF, Yang YH, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*. 2014 Mar 31;133(3):357-63.
149. Ece F. Pulmoner Tromboembolizm. *Solunum* 2003;Vol:5, Sayı 6, 265-278.
150. Burge AJ, Freeman KD, Klapper PJ, Haramati LB. Increased diagnosis of pulmonary embolism without a corresponding decline in mortality during the CT era. *Clinical radiology*. 2008 Apr 30;63(4):381-6.
151. Shen JH, Chen HL, Chen JR, Xing JL, Gu P, Zhu BF. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016 Apr 1;41(3):482-92.
152. Kannel WB. Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. *Drugs*. 1997 Sep 1;54(3):32-40.
153. Klovaite J, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Benn M. Elevated fibrinogen levels are associated with risk of pulmonary embolism, but not with deep venous thrombosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013 Feb 1;187(3):286-93.
154. Masotti L, Ceccarelli E, Cappelli R, Barabesi L, Forconi S. Arterial blood gas analysis and alveolar-arterial oxygen gradient in diagnosis and prognosis of elderly patients with suspected pulmonary embolism. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2000 Dec 1;55(12):M761-4.
155. Çelebi ÖÖ, Erdem Diker D, Aydogdu S. Kardiyak troponinlerin klinik önemi. *Türk kardiyol Dern Arş*. 2008;36(4):269-77.
156. Khan NU, Movahed A. Pulmonary embolism and cardiac enzymes. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 2005 Apr 30;34(2):142-6.
157. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Predictive Value of the High-Sensitivity Troponin T Assay and the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index in Hemodynamically Stable Patients With Acute Pulmonary EmbolismClinical Perspective. *Circulation*. 2011 Dec 13;124(24):2716-24.
158. Nordenholz K, Ryan J, Atwood B, Heard K. Pulmonary embolism risk stratification: pulse oximetry and pulmonary embolism severity index. *The Journal of emergency medicine*. 2011 Jan 31;40(1):95-102.
159. ten Wolde M, Söhne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Büller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Archives of internal medicine*. 2004 Aug 9;164(15):1685-9.