



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**PULMONER EMBOLİDE RİSK FAKTÖRLERİ VE ÇOKLU  
RİSK FAKTÖRÜ VARLIĞINDA PULMONER EMBOLİ  
GELİŞME RİSKİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. BİLGEHAN DEMİR

ACİL TIP ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. HAKAN OĞUZTÜRK

MALATYA-2015

Bu çalışma Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 2013/103 sayılı proje ile desteklenmiştir.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tez danışmanım Doç. Dr. Hakan Oğuztürk'e ve değerli hocalarım Doç.Dr. M. Gökhan Turtay'a, Doç.Dr. Neslihan Yücel, Yrd.Doç. Dr. Ediz Sarıhan'a, Yrd.Doç. Dr. Şükrü Gürbüz'e, acil serviste beraber çalıştığım tüm asistan, sağlık memuru, hemşire ve personel arkadaşlarıma ve diğer tüm servis çalışanlarına,tezimin yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen hematoloji laboratuvarı çalışanlarına ve istatistiksel olarak değerlendirmede destek olan Doç. Dr. Cemil Çolak'a, eğitim sürem ilk gününden bugüne kadar bütün zor günlerde yardımlarını ve desteklerini eksik etmeyen ve emeklerini asla ödeyemeceğim anne ve babama, varlığını ve sevgisini asla inkar edemeyeceğim biricik eşime ve tüm aileme sonsuz teşekkürler...

## ÖZET

Pulmoner emboli (PE) sık karşılaşılan bir kardiyovasküler acil durum olup, dünya çapında milyonlarca insanı etkilemektedir. Akut bir tablo olmasına rağmen sağ kalp yetmezliği yapabilir. Tedavi edilmediği zaman mortal seyreden ve günümüzde görülme sıklığı artan bir hastalık konumundadır. Bu nedenle bilinen risk faktörlerinin varlığında ve klinik şüphe durumunda üzerinde hassasiyetle durulması gerekliliği mevcuttur. Çalışmamızda pulmoner risk faktörlerinin belirlenmesi ve birden fazla risk faktörü varlığında PE geçirme riskinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

PE risk faktörleri içinde hipertansiyon (HT), dislipidemi, sigara içme, cerrahi operasyon hikayesi, serebrovasküler hastalık (SVO), konjestif kalp yetmezlik (KKY), diabetes mellitus (DM), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), kanser (CA), gebelik ve hormon replasman tedavisi (HRT) kullanımı gibi hastalıklar belirlenmiştir.

Çalışmamızda acil serviste PE tanısı konmuş 110 hasta ve aynı risk faktörlerini taşıyan fakat PE tanısı konulmayan kontrol grubu olarak 110 hasta incelendi. Hasta grubunun 54'ü kadın, 56'sı erkek hasta, kontrol grubunda ise 54'ü kadın ve 56'sı erkek hastalardan oluşmaktaydı.

Çalışmamızda DM (p:0.017), HT (p:0.020), SVO(p:0.026) sigara (p:0.014), dislipidemi (p:0.408) varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda Protein C, Protein S, AT3, INR, Fibrinojen, D-dimer, Troponin, kan gazı parametrelerinden sadece Protein S (p:0.0001) ve Troponin düzeyi (p:0.0002) anlamlı bulunmuştur. Ayrıca radyolojik olarak bakılan Doppler ve Elektrokardiyografi (EKO)' den sadece doppler (p:0.001) pozitifliği anlamlı bulunmuştur. Risk faktörlerinin tek değişkenli regresyon analizinde PE için en yüksek riske sahip faktörün hipertansiyon (%50.0) ve sigara(%32.7) olduğu tespit edildi. Diğer risk faktörlerinde görülme sıklığı sırası ile cerrahi müdahale öyküsü, SVH, KKY, KAH, DM, KOAH, CA varlığı ve gebelik/ HRT kullanımı olarak izlendi. Semptomlar arasında en sık göğüs ağrısı (%88.2) olarak izlendi.

İkili risk faktörlerinden DM ile sigara içiciliği birlikteliğine ait OR:8.67 olup tek başlarına neden olduklarında riskten çok daha fazlası riski oluşturdukları görüldü. Ayrıca HT ile KKY birlikteliğinde OR:5.48, DM ile KOAH birlikteliğinde OR:5.14, DM ile gebelik OR:3.98, KOAH ve sigara içiciliği OR:3.73 olarak tespit edildi. İncelenen tüm semptomlar içinde, senkop ile terlemenin bir arada olduğunda OR:4.039 ile en yüksek orana sahip olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak bu çalışmada PE risk faktörlerini ve bu faktörlerin; riski artırma oranlarını, ikili risk faktörü varlığında PE gelişme riskinin tek başına neden olduklarından çok daha fazla artırdıklarını ortaya koymuştur. Bu sonuçlar; PE geçirme olasılığının en yüksek olduğu birlikteliğin, önlenabilir risk faktörlerinden olması nedeni ile erken dönemde saptanması ve tedavilerin erken dönemde planlanmasının önemini göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** Pulmoner emboli, tekli ve çoklu risk faktörleri

## ABSTRACT

Pulmonary embolism (PE) is a common cardiovascular emergency and affects millions of people worldwide. Although this is an acute table, this can cause the right heart failure. When untreated, it could be a lethal disease and its prevalence is increasing present. Therefore, in the presence of known risk factors and in the clinical case of doubt, it is necessary to focus on precision. In our study, we aimed determination of pulmonary risk factors and determination of PE risk in the presence of multiple risk factors.

In PE risk factors; hypertension (HT), dyslipidemia, smoking, history of surgery, cerebrovascular disease (CVD), congestive heart failure (CHF), diabetes mellitus (DM), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cancer (CA), pregnancy and hormone replacement therapy (HRT) were determined.

In our study, 110 patients diagnosed with PE in emergency department and 110 patients carrying the same risk factors but not diagnosed with PE as a control group were examined. The patient group consisted of 54 female and 56 male patients and the control group consisted of 54 female and 56 male patients.

In our study, the presence of DM ( $p = 0.017$ ), HT ( $p: 0.020$ ), CVD ( $p: 0.026$ ), smoking ( $p = 0.014$ ) and dyslipidemia ( $p = 0.408$ ) was statistically significant. In our study, Protein C, Protein S, AT3, INR, Fibrinogen, D-dimer, Troponin, only Protein S ( $p = 0.0001$ ) and Troponin level ( $p = 0.0002$ ) in the blood gas parameters were significant. Additionally, only doppler positivity ( $p = 0.001$ ) in Doppler and Electrocardiogram (ECG) viewed radiologically was significant. In univariate regression analysis of risk factors, it was detected that hypertension (% 50.0) and smoking (% 32.7) were the highest risk factors for PE. Other risk factors were, respectively, surgical history, CVD, CHF, CPD, DM, COPD, the presence of CA and pregnancy/use of HRT. The most common symptom was chest pain (% 88.2).

OR in the coexistence of smoking and DM in the binary risk factors was 8.67, and that is seen much greater risk than being alone. Additionally, OR: 5:48 in the association of HT and congestive heart failure, OR: 5:14 in the association of COPD

and DM, OR: 3.98 in the association of DM and pregnancy, OR: 3.73 in the association of COPD and smoking were detected. OR: 4.039 in the association of sweating and syncope of all the studied symptoms was found to have the highest rate.

As a result, this study revealed PE risk factors and the ratio of these factors to increase risk, and in the presence of binary risk factors, much more increasing of PE risk than being alone. Because of that the highest association in PE risk is preventable risk factors, these results have demonstrated the importance of detecting early and the planning of treatment in the early stages.

**Key words:** Pulmonary embolism, single and multiple risk factors

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
TABLoların LİSTESİ .....	viii
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Epidemiyoloji .....	4
2.2.Risk faktörleri.....	4
2.2.2. Şekilli elemanlarda meydana gelen bozulmalar .....	5
2.2.3.Damar içyapısının bozulması .....	5
2.3.Klinik seyir .....	7
2.4.Fizyopatoloji.....	9
2.5.Tanı.....	11
2.5.1.Tanıda kullanılan laboratuvar parametreleri ve radyoloji .....	14
2.5.1.1.D-dimer .....	14
2.5.1.2.Kan Gazı .....	15
2.5.1.3.Kardiyak troponinler .....	15
2.5.1.4. Natriüretik Peptitler .....	15
2.5.1.5.Elektrokardiyogram(EKG) .....	16
2.5.1.7.Ultrasonografi .....	16
2.5.1.8.Ekokardiyografi .....	17
2.5.1.9.Akciğer Sintigrafisi.....	19
2.5.1.10.Bilgisayarlı tomografi .....	20
2.5.1.11.Pulmoner anjiografi .....	21
2.5.1.12.Konvansiyonel venografi .....	22
2.5.1.13.Manyetik rezonans görüntüleme (MRG).....	22
2.6.Tedavi .....	22
2.6.1. Tedavi yaklaşımı.....	25
2.6.2. Tromboliz .....	26
2.6.3. Antikogulan tedavi.....	27

<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>28</b>
3.1. İstatistiksel Analiz .....	28
3.2. Bulgular .....	29
<b>5. SONUÇ.....</b>	<b>50</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>51</b>



## TABLULARIN LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Venöz tromboemboliye zemin hazırlayan etkenler.....	6
<b>Tablo 2.</b> Potansiyel risk faktörleri .....	7
<b>Tablo 3.</b> Risk belirteçleri ve mortalite.....	11
<b>Tablo 4.</b> Pulmoner emboli için klinik tahmin kuralları.....	18
<b>Tablo 5.</b> Pulmoner embolide risk faktörleri bulunma yüzdeleri .....	30
<b>Tablo 6.</b> Pulmoner embolide semptomların bulunma yüzdeleri .....	32
<b>Tablo 7.</b> Pulmoner embolide nicel değişkenleri analizi .....	34
<b>Tablo 8.</b> Pulmoner embolide nicel değişkenlerin analizi 2 .....	35
<b>Tablo 9.</b> Pulmoner embolide tek değişkenli risk faktörlerin analizi.....	36
<b>Tablo10.</b> İki değişkenin karşılaştırılması .....	37
<b>Tablo 11.</b> İki değişkenin karşılaştırılması 2.....	38
<b>Tablo 12.</b> İki değişkenli risk faktörleri ve labrotuar parametrelerinin logistik regresyon analizi .....	38
<b>Tablo 13.</b> Üç değişkenli risk faktörlerinin regresyon analizi .....	41

## KISALTMALAR

AT3	: Antitrombin 3
BNP	: Brain Natriüretik Peptid
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA	: Kanser
D(A-a)O2	: Alveolar-arteryel Oksijen Gradyanı
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DM	: Diabetes mellitus
DSA	: Digital Subraction Angiography
DUSG	: Doppler Ultrasonografi
DVT	: Derin Ven Trombozu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
HDL	: High Density Lipoprotein
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
HT	: Hipertansiyon
ICOPER	: Uluslararası Eşgüdümlü Pulmoner Emboli Kayıt Sistemi
INR	: Uluslararası Normalized <u>ratio</u>
KAH	: Koroner Arter Hastalık
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciler Hastalığı
KY	: Kalp Yetmezliği
LDL	: Low density lipoprotein
MDBTPA	: Multi Detectör Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NT-proBNP	: N-Terminal probeyin Natriüretik Peptid
OK	: Oral Kontarseptif
PA	: Pulmoner Arter
PaO2	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PE	: Pulmoner Emboli
PIOPED	: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis

PPD	: Pozitif Prediktif Değer
RV	: Sağ Ventrikül
SBTPA	: Spiral Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiografi
SLE	: Sistemik Lupus Eritamatozus
SVO	: Serebro Vasküler Olay
V/P	: Ventilasyon Perfüzyon Sintigrafisi
VTE	: Venöz Tromboemboli
WBC	: White Blood Cell
WLDL	: Wery Low Density Lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

## 1.GİRİŞ

Pulmoner emboli (PE) sık karşılaşılan bir kardiyovasküler acil durum olup, dünya çapında milyonlarca insanı etkilemektedir. Pulmoner arteriyel yatağın tıkanması sonucu, yaşamı tehdit eden akut ama potansiyel olarak geri dönüşlü sağ ventrikül (RV) yetersizliğine yol açabilir.Tedavi edilmediği zaman mortal seyreden ve günümüzde görülme sıklığı artan bir hastalık konumundadır.

Akut PE'li hastaların %65'i 60 yaş ya da üstüdür; ortalaması ise 62'dir.Elli yaşından genç olanlarla 80 yaşın üzerihastalar karşılaştırıldığında oran 8 katın üzerindedir (1). Elli yaşın altındaki kadınlarda sıklığı bu hastalıkta fazladır. Elli yaşınüzerinde ise her iki cinsteki görülme oranlar eşitlenmektedir (2).

Risk faktörleri olarak 1846'da Von Virchow tarafından venöz staz, hiperkoagülasyon, damar endotelinin inflamasyonu olarak ortaya konmuş ve Virchow üçlemesi olarak adlandırılmıştır. Pulmoner emboli olgularının %95'inden fazlası alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanmaktadır. Olguların yaklaşık % 10'u, belirtilerin görülmesinden sonraki 1 saat içinde ölümlle sonuçlanır, ölümcül olguların çoğunda klinik olarak tanı konulamaz. Akut PE'nin tıbbi sonuçları esas olarak hemodinami durumuyla ilişkili oluppulmoner arter yatağının >%30-50'si tromboemboli ile tıkanıldığında aşikâr hale gelir.

Labrotuar ve radyolojik değerlendirmelerde güvenilir parametrelerin olmaması ayrıca kesin karara varmada temel sınırlamalar, standardizasyon eksikliği olması nedeni ile son birkaç yıl içinde bazı kesin klinik tahmin kuralları geliştirilmiştir. En sık kullanılan klinik tahmin kuralı, Wells ve gözden geçirmiş Cenevre puanıdır. Klinik değerlendirme, ister kesin bir klinik karara isterse geçerliliği sınanmış bir tahmin kuralına göre yapılmış olsun, tüm hastaları,artan PE prevalansına karşılık gelen olasılık kategorilerine göre sınıflamayı olası kılar.

Bu çalışmamızda ki amaç: PE, akut gelişen ve hayati önem taşıyan bir hastalıktır. Bu hayati önemli olan hastalığın bilinen bazı risk faktörlerinin pulmoner emboliye olan etkisi incelemeye çalıştık. Özellikle acil servislere başvuran solunumsal şikayetleri olan hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken PE nin

bazı sık görülen semptomlarla da şüphe uyandırması gerekliliğine vurgu yapmaya çalıştık. Acil serviste sık görülen semptomları da bu yüzden çalışmaya dahil ettik. Bu anlamda göğüs ağrısı, öksürük ve terleme gibi semptomların gerek kontrol gerekse hasta gruplarında yüksek oranda olduğunu saptadık ve yine KOAH, KKY, KAH gibi kronik hastalıkların da pulmoner emboli tablosuna girdiği ve tablonun oluşmasında etken olduğu düşünülerek çalışmaya dahil ettik. Laboratuvar parametrelerinde ise literatürde PE etkili olarak bilinen kriterleri seçmeye çalıştık. Ayrıca bu kriterlerden birkaçının bir arada olmasının PE üzerinde etkisinin gözlemlemek istedik. Radyolojik olarak da doppler ve EKO ile en sık görülen PE odaklarında emboli varlığını ve bunun tüm risk faktörlerin üzerine etkisini incelemeye çalıştık.

## 2.GENEL BİLGİLER

Pulmoner emboli, günümüzde, hızla ilerleyen sanayi ve onun getirmiş olduğu kimyasal maruziyetlerin artması ile gerek beslenme alışkanlığı gerekse aktivite kısıtlılığı gibi nedenlerden dolayı artan ve ölüm nedenleri arasındaki önemli bir orana sahip hastalık konumundadır. Genellikle bacak toplardamarında risk faktörlerine bağlı olarak gelişen bir pıhtının yine damarlar aracılığıyla akciğere taşınması ve sonrasında akut gelişen bir nefes darlığını takiben tedavisinin gecikmesi durumunda ölümle sonuçlanabilecek ciddi bir klinik tablodan ibarettir.

PE; yaşlı, yatalak hastalarda, başka hastalığa sekonder görülebildiği gibi hiç semptom vermeyen genç insanlarda da görülebilir. Pulmoner arteriyel yatağın tıkanması sonucu, yaşamı tehdit eden akutama potansiyel olarak geri dönüşlü RV yetersizliğine yol açabilir. PE tanısının konması güçtür ve özgül bir klinik tablo ile ortaya çıkmadığı için gözden kaçabilir. Buna karşılık, erken tedavinin son derece etkili olması ve sağ kalım üzerine olumlu etkisi nedeniyle, erken tanı konması çok önemlidir. Klinik tabloya göre, başlangıç tedavisi esas olarak ya tıkanan pulmoner arterlerden (PA) akımın yeniden sağlanarak yaşamın kurtarılmasını ya da ölümcül olabilen erken yinelemelerin önlenmesini hedefler (3).

Venöz tromboemboli (VTE) ile ilgili ortak predispozan faktörleri olan iki klinik durum PE ve derin ven trombozu (DVT)'dur. DVT çoğu PE vakalarının kaynağıdır (4). Uygun tanı yöntemleri birlikte bakıldığında PE vakaların % 70'inde DVT saptanabilir (5). Çoğu çalışmada PE ve DVT aynı hastalığın farklı evreleri olarak belirtilmektedir. Risk faktörünün değişkenliği nedeniyle mortalite oranları değişkenlikler göstermektedir. PE'de ölüm oranı % 7 ile 11 arasında değişmektedir. Yineleyen ataklar bazında PE ile DVT karşılaştırıldığında PE'nin üç kat daha fazla ortaya çıkma potansiyeli olduğu gözlenmektedir (6).

## 2.1.Epidemiyoloji

1979-1999 yılları arasında ABD’de hastaneye yatan hastalar içinde PE prevalansı toplanan verilere göre % 0.4’tür (7). 100.000 kişidenyilda 40-53 kişi PE tanısı almasına karşılık, tahmini olarak ABD’de yıllık insidansının 600.000 olgu olduğu düşünülmektedir (8). Avrupa’da yapılan birkaç bölgesel kayıtlar dışında netsayılar bilinmemektedir. Bu bölgesel kayıtlar arasında, 1987 yılında nüfusu 230 000 olan Malmö’da kaybedilen bireylerin %79’unda yapılan 2356 otopsinin analizi, 595 kişide (%25) VTE, bununla beraber olarak 431 kişide (%18.3) PE olduğu tespit edilmiştir. Britanya’da yaşayan 342 000 kişiyi içeren topluma dayalı, daha yakın zamanlı bir çalışmada, VTE ve PE insidansları sırasıyla 18.3 ve 6.0/10 000/yıl olarak belirlenmiştir. Ancak otopsi verileri bulunmamaktadır (9).Yapılan otopsi bazlı çalışmalarda PE kaynaklı mortalite oranları yüksek saptanmaktadır. Bu nedenle, özgül olmayan klinik tablo göz önüne alındığında, PE’nin gerçek insidansının değerlendirilmesi güçleşmektedir (10).

Akut PE’li hastaların %65’i 60 yaş ya da üstüdür; ortalaması ise 62’dir. Elli yaşından genç olanlarla 80 yaşın üzeri hastalar karşılaştırıldığında oran 8 katın üzerindedir (1).

Elli yaşın altındaki kadın sıklığı bu hastalıkta fazladır. Elli yaşınüzerinde ise her iki cinsteki görülme oranlar eşitlenmektedir. Peripartum dönemde maternal ölümlerin cerrahi dışı sebeplerinden en sık görüleni pulmoner embolidir ve bu risk anne yaşı 40’ı geçtiği zaman daha da artmaktadır (2). Bu bilgiler ışığında PE için mortalite hızı yaşla ile birlikte doğru orantılı olarak arttığı düşünülebilir.

## 2.2.Risk faktörleri

PE, tanımlanabilir zemin hazırlayan herhangi bir etken olmaksızın da ortaya çıkabilir; ancak bu etkenlerden biri ya da daha fazlası genellikle belirlenebilir (ikincil PE). İdiyopatik ya da uyarılmamış PE görülen hastaların oranı, Uluslararası Eşgüdümlü Pulmoner Emboli Kayıt Sistemi’nde (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry: ICOPER) %20 olarak bildirilmiştir (11).

PE için risk faktörlerini sıralamak DVT oluşumu için gerekli olan koşulları sıralamakla aynı olacaktır. Bu açıdandır ki öncelikle DVT oluşumuna neden olan durumları birkaç başlık altında toplayarak ifade etmek gerekecektir.

### **2.2.1.Yavaşlayan kan akımı**

Uzun süre yatakta yatmayı gerektiren bazı kronik rahatsızlıklar, alçı atel uygulanması ile stabilizasyon gerektiren durumlar, ağır ameliyatlar ve beraberinde uzun süreli yoğun bakım şartlarında kalmak, konjestif kalp yetersizliği, uzun yolculuklar, obezite ve sedanter yaşam, yüksek antifosfolip antikorlarda (SLE, Sfiliz, Sjögren, Romatoid artriteki gibi) küçük damarlarda mekanik tıkanıklık ile kan akışını yavaşlatarak DVT ye neden olabilir.

### **2.2.2. Şekli elemanlarda meydana gelen bozulmalar**

Koagulasyon mekanizmasındaki bozukluklara bağlı olarak, tromboz eğilimi artar. Aktive olmuş protein C rezistansı, faktör V Leiden, protrombin G20210 protein C veya S'nin dolaşımdaki eksikliği, homosistinüri, lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikorlar, AT3, fibrinojen, plazminojen gibi pıhtılaşmada rol oynayan bazı faktörlerin eksikliği tromboza eğilim yaratır (örneğin oral kontraseptif kullanımı, gebelik, nefrotik sendrom, yumuşak doku travmaları, ameliyatlar, kanserler gibi).

### **2.2.3.Damar içyapısının bozulması**

Damarın iç yüzeyinde meydana gelecek edinsel ve konjenital sebeplerde tromboza eğilimi artırır (aterom plakları, tanı ve tedavi amaçlı vasküler girişimler, enfeksiyon, metabolik sendromlar, konjenital ve damarı tutan hastalıklar ve travma).

Bu üç başlık altında topladığımız risk faktörlerini, venöz trombus için risk faktörleri olarak 1846'da Von Virchow tarafından venöz staz, hiperkoagülasyon, damar endotelinin inflamasyonu olarak ortaya konmuş ve Virchow üçlemesi olarak adlandırılmıştır (12).

Tüm bu risk faktörleri DVT oluşumda önemli olduğu kadar DVT sonrasında gelişen PE içinde önemli birer risk faktörüdür. Bunların dışında kalan yaş, aktif DVT



öyküsü, akut solunum yetersizlikleri,paralizi ile beraber olan nörolojik hastalıklarda risk faktörü olarak sayılabilir.

Hastayla ilgili zemin hazırlayan etkenler genellikle kalıcıyken, koşullarla ilgili zemin hazırlayan etkenler sıklıkla geçicidir (Tablo 1)

İdiyopatik PE ile miyokart infarktüsü ve inme gibi kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olduğu, kısa süre önce bildirilmiştir (13,14). Obez kişilerde, sigara içenlerde ve sistemik hipertansiyon ya da metabolik sendromdan etkilenen hastalarda PE riskinin yüksek olduğunun bildirilmesi, arteriyel tromboemboli ile VTE arasındaki bağlantıya duyulan ilgiyi artırmıştır.

**Tablo 1. Venöz tromboemboliye zemin hazırlayan etkenler (114)**

<u>Zemin hazırlayan etken</u>	<u>Hastayla ilgili</u>	<u>Koşullarla ilgili</u>
<b>Güçlü zemin hazırlayan etkenler (olasılık oranı&gt;10)</b>		
Kırık (kalça ya da bacak)		✓
Kalça ya da diz eklemi replasmanı		✓
Majör genel cerrahi		✓
Majör travma		✓
Omurilik hasarı		✓
<b>Orta düzeyde zemin hazırlayan etkenler (olasılık oranı 2-9)</b>		
Artroskopik diz cerrahisi		✓
Santral venöz kateter		✓
Kemoterapi		✓
Kronik kalp ya da solunum yet.		✓
Hormon yerine koyma tedavisi		✓
Malignite		✓
Oral kontraseptif tedavisi		✓
Paralitik inme		✓
Gebelik/doğum sonrası		✓
Önceki VTE		✓

Trombofili ✓

**Zemin hazırlayan etken Hastayla ilgili Koşullarla ilgili**

**Zayıf zemin hazırlayan etkenler (risk oran <2)**

Yatak istirahati >3 gün ✓

Oturmaya bağlı hareketsizlik ✓

ileri yaş ✓

Laparoskopik cerrahi ✓

Obezite ✓

Gebelik/doğum ✓

Varisler ✓

Tüm bu risk faktörlerinden sıklık sırasına göre sıralamak yapmak gerekirse ve son dönemde yapılan çalışmalar baz alındığında (tablo 2) deki gibi sıralama gözlenebilir

**Tablo 2.Potential Modification of VTE Risk Factors(115)**

• <b>Obesity:</b>	nutritional counseling, exercise, medication, bariatric surgery
• <b>Cigarettes:</b>	cigarette cessation programs, medication, hypnosis
• <b>Hypertension:</b>	exercise, weight loss, medication
• <b>Diabetes:</b>	exercise, weight loss, medication
• <b>High cholesterol:</b>	exercise, weight loss, medication
• <b>Nutrition:</b>	counseling, education
• <b>Stress:</b>	counseling, medication

### 2.3.Klinik seyir

PE, genelde DVT nin bir sonucu olduğundan her ikisininide bir hastalık olarak değerlendirmek gerekir. Pulmoner emboli olgularının %95'inden fazlası alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanmaktadır. DVT gelişiminden ortalama 3-7 gün sonra PE ortaya çıkar. Olguların yaklaşık % 10'u, belirtilerin görülmesinden

sonraki 1 saat içinde ölümlerle sonuçlanır, ölümcül olguların çoğunda klinik olarak tanı konulamaz. Olguların %5-10'unda PE kendini şok yada hipotansiyon ile gösterir ve % 50'ye varan bölümünde şok olmaksızın, kötü prognoza işaret eden RV işlev bozukluğuna ilişkin laboratuvar bulguları saptanır (15).

VTE'nin doğal seyri ile ilgili ilk çalışmalar, 1960'lı yıllarda ortopedik cerrahi alanında gerçekleştirilmiştir (16). Bir çalışmada, hastaların %30'unda VTE'nin cerrahi sırasında baldırda DVT ile birlikte başladığını gösterilmiştir. DVT, hastaların üçte birinde birkaç gün içinde kendiliğinden geçmiş ve yaklaşık %40'ında daha fazla ilerlememiştir; ancak %25'inde proksimal DVT ve PE gelişmiştir. Bu ilk bildirimden beri, VTE'nin doğal seyri hakkındaki bilgilerimiz artmıştır (6, 9, 14, 17-18).

İdyopatik VTE'de rekürren emboli görülme oranı daha sıktır. Antikoagülasyon uygulanmadığında, semptomatik proksimal DVT ya da PE olan hastaların yaklaşık % 50'sinde 3 ay içinde tromboz yineler. Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır(19). Tromboz cerrahi sonrası görülme sıklığı daha fazladır. Cerrahi sonrası VTE riski, cerrahiye izleyen ilk 2 hafta içinde en yüksektir, ama 2-3 ay yüksek kalır. Antitrombotik profilaksi, perioperatif VTE riskinde anlamlı azalma sağlar. Antitrombotik profilaksi süresi uzadıkça, VTE insidansı düşmektedir(3-6). Önceden VTE geçirmiş olan ve en az 3-12 aylık antikoagülan tedavinin tamamlandığı hastalarda, ölümcül PE riski, kullanılan tanı ölçütlerine bağlı olarak yılbaşına % 0.19-0.49'dur (20). Antikoagülan tedavi tamamlandıktan sonra kontrollerde D-dimer seviyeleri yüksek seyreden hastalarda nüks oranı yüksek bulunmuştur (21,22). Pelvik ven trombusları, sağ kalp boşluklarına ait trombuslar, amniyotik veya yağ embolileri, septik emboliler pulmoner embolinin diğer nedenleri arasında sayılabilirler.

PE nin ciddiyeti, son yıllarda genelde tıkanıklığın büyüklüğü, yeri ve şekline göre masif, submasif ve masif olmayan şeklinde sınıflamadan çok, hastalığın mortalite hızına göre sınıflama daha uygun görülmektedir. Bu olayda otoritelerin daha çok mortaliteye neden olmayan küçük pıhtıların tedavi bile gerek duymadan yaşamı etkilemeyeceği düşünüldüğünden yanlış bir sınıflama ile hastalığa özellik kazandırmanın yanlış olduğunu düşünmelerinden kaynaklanmaktadır. Bu bağlamda düşünürsek yüksek riskli PE vakaları, RV işlev bozukluğu veya myokarda hasarı

yapma durumlarından ikisini birden bulunduran, orta riskli PE ise RV işlev bozukluğu ve myokard hasarı faktörlerinden herhangi birini bulunduran ve düşük riskli PE ise faktörler konusunda her ikisi açısından negatif olanlar olarak sınıflama yapabiliriz.

Semptomatik DVT'si olan hastaların çoğunda proksimal pıhtılar vardır ve olguların %40-50'sinde, genellikle klinik belirti vermeyen PE komplikasyonu ortaya çıkar. Aseptomatik PE ameliyat sonrası dönemde, özellikle de aseptomatik DVT'si olan ve tromboprolaksi uygulanmayan hastalarda sıktır (3,6). PE'den sonra, perfüzyondefektlerinin tamamen gerilemesi bütün hastaların yaklaşık üçte ikisinde görülür (23). PE hastaların çok az bir kısmında tedaviye rağmen ölüm gözlenmiştir. Diğer ölen hastaların muhtemelen tanı konmadan gerçekleştiği yaygın bir görüştür.

#### **2.4.Fizyopatoloji**

Akut PE'nin tıbbi sonuçları esas olarak hemodinami durumuyla ilişkili olup pulmoner arter yatağının >%30-50'si tromboemboli ile tıkanıldığında aşikâr hale gelir (24). Trombolitik olmayan PE ler de klinik genelde normaldir yada çok az bulgu verir onunda büyük bir kısmı solunum yollarından kaynaklanan problem oluşturarak gerçekleştirir.

Damardaki akut tıkanma; plateletlerden vazoaktif ve bronkoaktif ajanların salınmasına ve buna bağlı olarak akciğerlerde ventilasyonperfüzyon bozukluğuna neden olur. Perfüzyonu bozulan segmentte takipneye bağlı hipokapni ve azalmış sürfaktan nedeniyle 24-48 saat içerisinde çizgisel atelektaziler oluşur (25).

Büyük ve/veya çok sayıda emboli, pulmoner damar direncini aniden art yük düzeyinde artırabilir ve RV bunu karşılayamaz. Afterload artışı RV duvarında gerilimin artmasına; dolayısıyla da RV'de dilatasyon, disfonksiyon ve iskemi ye neden olur. Genellikle elektromekanik uyumsuzluk şeklinde gelişen ani ölüm ortaya çıkabilir (26). Sistolik disfonksiyon ve kardiyojenik kollaps gelişmesi için damar duvarının en az %50 tıkanması gerekir. Önceden alta yatan bir solunumsal hastalık olması düşük yüzdelerde bile aynı olanda pulmoner arter basıncında artmaya ve kardiyak kollapsa neden olabilir.

Bir iki gün içerisinde vücudun endojen trombolitik sisteminin aktive olması ile tıkanan damarların rekanalizasyonu başlar ve 10-14 gün içerisinde büyük ölçüde tamamlanır. Tamamen rekanalize olması 4-8 haftayı bulur. Ancak olguların sadece yarısında tam rezolüsyon gelişir, diğer yarısında trombus organize olur ve rezidüel trombus kalır (27,28). Rekanalizasyon gelişmeyen nadir olgularda pulmoner hipertansiyon gelişir. Zaten hastalığın kronik sekeli ise kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyondur (29).

Yineleyen emboli ve/veya RV işlevinin bozulması sonucu, genellikle ilk 24-48 saat içinde hemodinamik kararlılığının ikincil bozulması dasöz konusu olabilir. Bunun nedeni, tanı konmamış ya da yeterince tedavi edilmemiş VTE'de sık görülen erken yinelemeler olabilir(30).

Gelişen solunumsal bozulukların büyük bir kısmı bozulan hemodinaminin neticesindedir. Girişimsel veya medikal olarak rekanalize olmamış tıkanıklar, tıkanıldığı damar çevresinde küçük kanama odakları meydana getirir. Beraberinde hemoptizi ve plörezi gözlenebilir. Bu tablonun tümüne birden 'pulmoner infarkt' diye adlandırılır.

Klinik belirteçlerin varlığı açısından yatak başında klinik değerlendirme, yüksek riskli ve yüksek riskli olmayan PE'nin gruplandırılmasına olanak tanır (Tablo 3).

**Tablo 3. Risk belirteçleri ve mortalite (116)**

PE ye bağlı erken mortalite riski		RİSK BELİRTEÇLERİ			Tedavinin potansiyel etkileri
		Klinik(şok yada hipotansiyon)	RV işlev bozukluğu	Miyokard hasarı	
Yüksek risk >%15		+	+	+	Tromboliz ya da embolektomi
Yüksek değil	Orta %3-15	-	+	+	Hastaneye başvuru
			+	-	
			-	+	
Düşük <%1		-	-	-	Erken taburcu olma veya evde tedavi

(,)şok ya da hipotansiyon varsa, PE'ye bağlı erken mortalite açısından yüksek riskli olarak sınıflandırmak için RV işlev bozukluğunun doğrulanması gerekmez.

PE = pulmoner emboli; RV = sağ ventrikül

## 2.5.Tanı

Bir kişide PE şüphesi ile; klinik bulgular eşliğinde tanıya gitmek ve tanı testlerinin düzgün bir şekilde yorumlanmasını sağlamak, tanı testlerini düzgün sıra ile yapmak kadar önemli bir durumdur. PE vakalarının çoğunda, beraberinde eşlik eden çok sayıda klinik bulgu bulunmaktadır. Bunlar göğüs ağrısı, öksürük, nefes darlığı, plöritik ağrı, hipotansiyon ve hemoptizi gibi bulgular olabilir.

PE de olan göğüs ağrısı; miyokard iskemisinde olduğu gibi ani gelişen plöritik, respirofazik keskin bir ağrıdan, net ifade edilemeyen omuz, karın, substernal yerleşimli ağrıya kadar oldukça değişken bir yelpazede görülebilmektedir. Bulguların değişken ve nonspesifik olması nedeni ile anjina, miyokard infarktüsü, astım, konjestif kalp yetmezliği, hepatit, herpes zoster, sepsis, pankreatit ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardan bazılarıdır.

PE de olan nefes darlığı; tek başına görülen ve hızlı başlangıçlı olan ve giderek ilerleyen karakterde olan bir nefes darlığı ile karakterizedir. Bazen bu süre haftalarca sürebilir bu tıkanıklığın derecesine göre değişkenlik göstermektedir. Bazen PE deki nefes darlığı bir hastalığın komponenti olabilir. Hastada olan kalp yetmezliği veya akciğer hastalığındaki nefes darlığı bu tabloyu gizleyebilir. Bu hastalardaki nefes darlığının giderek artması ve tedaviye yanıtız olması şüphe uyandırmalıdır.

PE'dehipotansiyon klinik olarak beklenen bir durum değildir. Fakat hipotansiyonun eşlik ettiği masif tromboembolide, aort disseksiyonu, perikard tamponandı ve miyokard enfarktüsü gibi hastalıklar ile benzerlik göstermesi tanıyı daha da güçleştirmektedir.

PE tanısı için akciğer grafisi, ventilasyon perfüzyon sintigrafisi(V/P), spiral bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiografi (SBTPA), manyetik rezonans anjiografi, ekokardiyografi, konvansiyonel pulmoner anjiografi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Sıklıkla kullanılan ve noninvaziv görüntüleme yöntemi (V/P)'dir.

SBTPA giderek önemi artan bir görüntüleme yöntemidir. Çeşitli çalışmalarda SBTPA'nın PE tanısında %60-100 duyarlılık ve %78-100 özgüllüğe sahiptir (31,32). İnce kesit görüntülere olanak veren ve tetkik süresini kısaltan multi detektör bilgisayarlı tomografipulmoner anjiografi (MDBTPA) subsegmental pulmoner damarların daha iyi değerlendirilmesini sağlar (32).

PE'de akciğer filmi genellikle anormaldır ve en sık karşılaşılan bulgular (lineer atelektazi, plevral efüzyon ya da hemidiyafram yükselmesi) özgül değildir (33). Buna karşılık akciğer filmi, dispne ve göğüs ağrısının diğer nedenlerini dışlamak açısından çok yararlıdır. PE genellikle hipoksemi ile ilişkilidir; ancak PE'li hastaların %20'ye varan oranında arteriyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>) ve alveoler-arteriyel oksijen gradyanı [D(A-a)O<sub>2</sub>] normaldir (34). V1-V4 derivasyonlarında ters dönmüş T dalgası ya da V1 derivasyonunda QR paterni, klasik S1Q3T3 tipi ve tam olmayan ya da tam sağ dal bloğu gibi RV yüklenmesine ait EKG bulguları, özellikle bu sayılanlar yeni ortaya çıkmışsa, yararlı olabilir (35,36). Yine de, bu değişiklikler

genellikle PE'nin daha ağır biçimleriyle ilişkilidir ve herhangi bir nedene bağlı RV yüklenmesinde de görülebilirler.

Kısaca, klinik belirtiler ve labrotuvar bulguları klinik şüphe varsa tanıyı desteklemekte yoksa uzaklaştırmaktadır. Bu yüzden klinisyenin özgüllük ve duyarlılığı tam olmayan bu testlerin yorumlanması ve doğru tahmin edilmesi bir kademe daha önem arz etmektedir. Kesin karara varmada temel sınırlamalar, standardizasyon eksikliğidir. Bu nedenle, son birkaç yıl içinde bazı kesin klinik tahmin kuralları geliştirilmiştir. En sık kullanılan klinik tahmin kuralı, Wells ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan Kanada kuralıdır (37). Bu kuralın geçerliliği, hem 3 kategorili(düşük, orta ya da yüksek klinik olasılık) hem de iki kategorili (PE muhtemel ya da değil) şemalar kullanılarak, geniş ölçüde sınanmıştır (39,40). Basittir ve kolay toplanabilen bilgiye dayalıdır. Buna karşılık, kuraldaki bir öznel maddenin ağırlığına bağlı olarak (PE'ye göre daha az muhtemel olan bir başka tanı), gözlemciler arası tekrarlanabilirliğin değişken olduğu saptanmıştır (41,42). Gözden geçirilmiş Cenevre Kuralı Avrupa'da da kullanılmaktadır (38). Basittir ve bütünüyle klinik değişkenlere dayanmaktadır; standardize edilmiştir. Ayrıca, Wells kuralına göre daha dar çerçevede olmakla birlikte, içeriden ve dışarıdan geçerliliği sınanmıştır (38). Hangi kural kullanılırsa kullanılsın, düşük olasılık kategorisindeki PE'li hastaların oranı %10 civarında, orta olasılık kategorisindekilerin oranı %30, yüksek klinik olasılık kategorisindekilerin oranı ise %65'tir.

Özetle, klinik değerlendirme, ister kesin bir klinik karara isterse geçerliliği sınanmış bir tahmin kuralına göre yapılmış olsun hastaları, artan PE prevalansına karşılık gelen olasılık kategorilerine göre sınıflamayı olası kılar (43).



## 2.5.1.Tanıda kullanılan laboratuvar parametreleri ve radyoloji

### 2.5.1.1.D-dimer

Çapraz bağlı fibrin yıkım ürünüdür. Aktif venöz tromboembolilerde fibrin yıkımı aktive olur. Testin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür (44,45).Akut pıhtı varlığında, pıhtılaşma ile fibrinolizin eşzamanlı aktivasyonu nedeniyle plazmadaki D-dimer düzeyleri artar. Fibrin; kanser, enflamasyon, infeksiyon, nekroz, aort diseksiyonu gibi çeşitli durumlarda da üretilir ve D-dimer'in pozitif prediktif değeri (PPD) düşüktür. Bu nedenle, D-dimer PE'nin doğrulanmasında yararlı değildir. Bu nedenle D-dimer doğrulama testleri geliştirilmiştir. Kantitatif enzim bağlı immünosorban test(ELİSA) gibi testler türetilmiş bunların duyarlılığı >%95 ve özgüllüğü %40 civarındadır. Akut bir durumda acil serviste D-dimer ve ELİSAbirlikte kullanmak tanıyı dışlamak için yeterli olacaktır. Kantitatif lateks türevli testler ve tam kan aglütinasyon testinin duyarlılığı daha düşük olup, %85-90 aralığındadır ve bunlar orta duyarlı testler olarak kabul edilirler (46,47). D-dimerin hasta özelliklerine göre değişen tanısal verimi, özgüllüğüne dayanır. D-dimer'in şüpheli PE'deki özgüllüğü, yaşla birlikte sürekli bir azalma gösterir ve 80 yaşından sonra  $\leq$ %10'a düşebilir (48). D-dimer negatifliği özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PTE'nin dışlanmasında kullanılır (44, 45, 49). Normal serum D-dimer düzeyi, yüksek klinik olasılıklı hastalarda PE'yi dışlatamaz. Hastanede yatan, yaşlıve komorbiditesi bulunan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşüktür. Bu nedenle kullanımı önerilmemektedir.

Kısaca, D-dimer gerek özgüllüğü düşük bir test olması ve beraberinde tanıyı doğrulamak için ek testlere gerek duyulması gerekse başka hastalıklarda da yükselmesi ve ayırımının zor olması nedeni ile kullanımı sınırlı bir laboratuvar test aracıdır.

### **2.5.1.2.Kan Gazı**

PE'de sık gözlenen kan gazı bulgusu hipoksemi ve respiratuar alkaloz tablosunun gözlenmesidir. Hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanır (50,51). Hastaların %10-25 inde arter kan gazı normal bulunmaktadır (50). Arter kan gazının bu durumu sağlayan birçok hastalık bulunmakta bu yüzden kan gazı PE için bir ayırt edici testten çok tanıyı destekleme amaçlı olarak kullanımı söz konusudur. Fakat açıklanamayan hipoksemi ve hipokapni durumunda ayrıntılı tetkiler ile PE araştırması yapılmalıdır. Kan gazı ayrıca PE tedavisine olan cevabın değerlendirilmesinde de kullanılabilir.

### **2.5.1.3.Kardiyak troponinler**

Kardiyak kaslara spesifik bir enzimidir. Masif pulmoner emboliye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen RV dilatasyonu, RV'ün oksijen gereksinimini artırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta RV kaslarında mikroinfarktüsler oluşabilir. Bu alanlardan troponin salınımı artar. Artmış serum troponin düzeyi RV disfonksiyonunu gösterir (52). Bazı hastalarda kardiyak troponin salınması 6-12 saat kadar gecikebilir. PE'ye bağlı serum troponin artışı 40 saat içinde normale döner. cTnT'nin artmış olması erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur (52-53).

### **2.5.1.4. Natriüretik Peptitler**

Brain natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal probeyin natriüretik peptid (NT-proBNP), ventrikül kaslarındaki hücrelerden yüksek ventrikül dolma basıncı olduğunda salınırlar. Dolayısıyla RV kas liflerinde gerilme ve miyokardial hipoksemi olduğunda seruma salgılanan BNP miktarı artabilir (54-55). BNP yüksekliğinin erken mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (54-56). Troponin, BNP ve NT-proBNP ölçümleri, prognostik değerlendirme amacıyla masif ve submasif PTE olguların nonmasif olgulardan ayırt edilmesinde yararlı olabilir.

Pulmoner trombo embolizm olgularında lökositoz, serum LDH ve AST düzey artışı, CRP ve sedimantasyon hızında artış saptanabilir. Ancak bu bulgular PTE için özgün değildir.

#### **2.5.1.5.Elektrokardiyogram(EKG)**

PE'de sık gözlenen EKG bulguları non-spesifik ST-T değişiklikleri, RV yüklenme bulguları ve S1Q3T3 paternidir. S1Q3T3 paterni masif emboliler dışında sık görülmez. EKG de gözlenen atrial aritmiler sıkça gözlenir fakat spesifik değildir.

#### **2.5.1.6.Akciğer Grafisi**

Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE'li hastaların yaklaşık %20'sinde akciğer grafisi normaldir. Akciğer grafisi PE tanısında önemli değildir. Çünkü akciğer grafisinde PE tablosunda sıklıkla fokal infiltrat, segmenter-subsegmenter kollaps, yüksek diafragma ve plevral efüzyon izlenmektedir. Bu bulguların çoğu akciğer malignitelerinde, plöritis ve konjestif kalp yetmezliğinde de gözlenir. Bu nedenle akciğer grafisi nonspesifiktir.

Radyolojik bulguların spesifik bir görünüm vermesi daha önceden bir enfarkt alanının olmaması ve tıkanıklık oluşmuş olan bölgenin büyüklüğü ve süresine bağlıdır. İnfaktüse bağlı keskin sınırlı ve tabanı plevraya dayanmış opasite görülme sıklığı nadirdir. Masif embolilerde ilgili alandaki hipoperfüzyona bağlı olarak grafide vaskülarite azalması ve buna bağlı hiperlüsensi (daha fazla siyah görünüm) gözlenebilir. Santral pulmoner arterlerin masif tıkanmasında aynı tarafta hiperlüsensi ile birlikte etkilenmeyen karşı taraf pulmoner arterlerinde genişleme, RV ve sağ atriumda genişleme gözlenebilir. Akut hipoksi ile gelen ve obstrüksiyon düşünülmeyen hastalarda PE düşünülmelidir.

#### **2.5.1.7.Ultrasonografi**

PE genellikle alt ekstremité venöz damarlarından tıkanıklığına bağlı olduğundan venöz doppler yapılması faydalıdır. PE olduğu kanıtlanmış hastalarda derin ven trombozlarının %60 civarında proksimalde, %20 civarında ise distal venlerde yer aldığı ve bu olguların yaklaşık %50'sinin asemptomatik olduğu

saptanmıştır (44). DVT araştırmak için en sık kullanılan teknikler arasında alt ekstremitelerin venöz kompresyon ultrasonografisi, iki yönlü Doppler ultrasonografi ve renkli Doppler ultrasonografi yer almaktadır. Dolayısıyla noninvaziv, kolay uygulanır olması ve yüksek özgülüğünün olması PE şüphesi olan hastalarda ilk basamak tetkiklerde önemini artırmıştır. Tedavi edilmeyen distal trombüs proksimale doğru büyüyeceğinden dolayı ultrasonografinin en azından bir hafta sonra tekrarı yöntemin tanı değerini arttırmaktadır.

#### **2.5.1.8.Ekokardiyografi**

Pulmoner tromboembolili olguların yaklaşık %25'inde RV dilatasyonu saptanmaktadır. EKO, PE 'yi takip eden dönemde gelişen RV yüklenmesini hızlı, pratik ve yüksek duyarlılıkta saptayan bir yöntemdir. EKO masif/submasif PE'de oluşabilecek RV disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde ve masif PE ile karışabilen; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğerk yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır.

Şok ya da hipotansiyonla başvuran, yüksek riskli PE şüphesi taşıyan hastalarda, RV aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğu ile ilgili ekokardiyografi bulgularının bulunmaması, pratik anlamda, hemodinamik dengesizlik nedeni olarak PE'nin dışlanmasını sağlar. RV aşırı yüklenmesiyada işlev bozukluğu ile ilgili bulgular, akut PE olmaksızın, eşzamanlı kalp ya da solunum sistemi hastalığına da bağılı olabilir.

Hemodinamik açıdan dengesiz, PE şüphesi olan bir hastada RV basıncı aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğunun kesin olmayan bulguları PE tanısına yaklaştırır ve hastanın kritik durumu nedeniyle, yatak başı tanı araçları ile yetinilecekse, PE'ye yönelik agresif tedaviyi haklı kılar. Ekokardiyografik incelemenin, PE şüphesi olan, hemodinamik açıdan stabil, normotansif hastalarda elektif tanı stratejisinin bir unsuru olarak kullanılması tavsiye edilmemektedir (57).

Özetle, PE şüphesi taşıyan, durumu kritik bir hastada yatak başında ekokardiyografi yapılması, özellikle acil tedavi kararlarının verilmesi açısından yararlıdır. EKO'nun yüksek riskli olmayan PE hastalarındaki temel rolü, hastaları

orta ve düşük risk kategorilerine ayıran bir prognostik gruplama yapılabilmesini sağlamaktır.

**Tablo 4. PE için klinik tahmin kuralları: Wells puanı ve gözden geçirilmiş Cenevre puanı (116)**

Gözden geçirilmiş Cenevre puanı(38)		Wells puanı(37)	
Değişken	Puan	Değişken	Puan
<b>Zemin hazırlayan etkenler</b>		<b>Zemin hazırlayan etkenler</b>	
>65 yaş	+1	Önceden geçirilmifl DVT ya da PE	+1.5
Önceden geçirilmiş DVT ya da PE	+3	Yakın zamanlı cerrahi girişim ya da immobilizasyon	+1.5
Son 1 ay içinde cerrahi giriflim ya da kırık	+2	Kanser	+1
Aktif malignite	+2		
<b>Belirtiler</b>		<b>Belirtiler</b>	
Tek taraflı alt bacak ağrısı	+3	Hemoptizi	+1
Hemoptizi	+2		
<b>Klinik bulgular</b>		<b>Klinik bulgular</b>	
Kalp atım hızı		Kalp atım hızı	
75-94 vuru/dak	+3	>100 vuru/dak	+1.5
≥95 vuru/dak	+5	DVT klinik bulguları	+3
Alt bacak derin veninde palpasyonda ağrı ve tek taraflı ödem	+4		
<b>Klinik olasılık Toplam</b>		<b>Klinik karar</b>	
Düşük 0-3		Alternatif tanı PE olasılığından daha düşük +3	
Orta 4-10		<b>Klinik olasılık (3 düzeyli) Toplam</b>	
Yüksek ≥11		Düşük 0-1	
		Orta 2-6	
		Yüksek ≥7	
		<b>Klinik olasılık (2 düzeyli)</b>	
		PE muhtemel değil 0-4	
		PE muhtemel >4	

### 2.5.1.9.Akciğer Sintigrafisi

PE tanısı genellikle ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ile konulmaktadır. Yüksek olasılıklı ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisinin duyarlılığı “Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED)” çalışmasında %41 olarak bulunmuştur. Bu çalışma sonuçlarına göre klinik tablolar 4 gruba ayrılmıştır. Bunlar normal yada normale yakın olasılık, düşük, orta ve yüksek diye nitelendirilmiştir. Yüksek olasılıklı V/P ve yüksek klinik şüphe varlığında ileri bir tetkike gerek yoktur. Normal perfüzyon sintigrafisi bulguları saptanan PTE kuşkulu hastalarda PTE riski %1’in altında bulunmuştur (58).

Sintigrafisi BT anjiyografi bulunmayan hastanelerde, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat spiral BT’nin tanı sağlamadığı durumlarda ve kontrast madde allerjisi öyküsü veya renal bozukluğu olan hastalar için alternatif bir seçenektir.

Testin temel prensibi, akciğer kılcal damarlarının küçük bir bölümünü bloke ederek, akciğer perfüzyonunun doku düzeyinde değerlendirilmesini sağlayan teknesyum (Tc)-99m işaretli albümin makroagregatlarının intravenöz injeksiyonuna dayanır. Pulmoner arter dallarında tıkanma olan yerlerdeki periferik kılcaldamar yatağına bu parçacıklar ulaşamayacağı için, sonuçta elde edilen görüntülerde bu alanlar “soğuk” olarak görülecektir.

Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir (58). Amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vs) plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir. Bu durumlarda ventilasyon sintigrafisi akut PE dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen, ancak ventile olmayan anormal akciğer sahalarını göstererek perfüzyon sintigrafisinin duyarlılığını artırır.

Tek başına orta, düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi (tanı koydurucu olmayan) PE’yi dışlayamaz veya PE tanısı koyduramaz. V/Q sintigrafisi klinik skorlama birlikte değerlendirilmelidir. Düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PE’yi büyük ölçüde dışlar (58). PE sonrası endojen trombolitik aktivite

nedeniyle tıkalı damarlarda hızlı bir reperfüzyon gelişir. Bundan dolayı PE'den kuşku edilen hastalarda sintigrafi mümkün olduğu kadar erken (ideali ilk 24 saat içinde) çekilmelidir.

Özetle, normal perfüzyon sintigrafisi PE'nin dışlanması son derece güvenlidir. Geçerliliği daha az sınılanmış olmakla birlikte, klinik açıdan PE olasılığının düşük olduğu bir hastada tanı koydurmayan V/Q sintigrafisinin kombinasyonu, PE'nin dışlanmasında kabul edilebilir bir ölçüttür. Yüksek olasılıklı ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, yüksek düzeyde bir olasılıkla PE tanısını ortaya koyar; ancak klinik açıdan olasılığın düşük olduğu seçilmiş hastalarda, yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi PIOPED'nin düşük olması nedeniyle, böyle hastalarda başka testler yapılması da düşünülebilir. V/Q sintigrafisi ile klinik olasılığın diğer bütün kombinasyonlarında, başka testlerin de yapılması gerekir

#### **2.5.1.10. Bilgisayarlı tomografi**

Son çalışmalarda ise spiral bilgisayarlı tomografi (BT) taramasıyla PE tanısında oldukça başarılı sonuçlar alınmaktadır. Noninvaziv bir yöntem olması ve kısa zamanda sonuç vermesi avantajları arasındadır. Segmental arter tıkanıklarında spesifikliğin azalması ise dezavantajları arasındadır. Yakın gelecekte tamamen invaziv pulmoner anjiyografinin yerini alabilecek bir tanı yöntemi olabileceği düşünülmektedir.

Detektör sayısı arttıkça ( $\geq 4$ ) spiral BT'nin subsegment ve ötesi periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar. Çok detektörlü spiral BT ile yapılan PIOPED II çalışmasında düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda yöntemin negatif prediktif değeri sırasıyla %96 ve %89 bulunmuştur. Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı PE kuşkulu hastalarda ise ancak %60 olarak saptanmıştır (59). Ayrıca Van Rossum ve ark. pulmoner anjiyografi ile karşılaştırıldığında CT'nin sensitivitesini %94, spesifitesini %96 olarak bildirmişlerdir. Mayo ve ark.'nın çalışması CT sensitivitesinin PE tanısında V/Q scan'den daha fazla olduğunu göstermiştir. Spiral CT özellikle kuşkulu scan durumunda tanıyı desteklemek için yararlıdır (60). Bu nedenlerle CT, PE şüphesi olan hastalarda potansiyel olarak ilk görüntüleme yöntemidir ve periferik emboli riski düşüktür (60).

Özetle, segmental düzeyde bir trombüs göstermek için BT yeterli bir tetkiktir. Fakat DVT olmadan gelişen izole bir subsegmental bir trombüs için tedaviye gerek olup olmadığı açık değildir. Bu yüzden tanı aşamasında BT ile birlikte venöz doppler USG birlikte korele edilerek çalışılmalıdır.

#### **2.5.1.11.Pulmoner anjiyografi**

Pulmoner anjiyografi 1960'ların sonlarından bugüne dek standart uygulama olup, o zamandan bu yana giderek geliştirilmiştir. Pulmoner anjiyografi, tanı yöntemleri arasında birinci sıradaki yerini korumaktadır. Pulmoner anjiyografi invaziftir ve riskleri vardır. İşlem %1.6 oranında komplikasyon ve %0.3 gibi bir mortalite riski taşımaktadır. Tümör, sarkoidoz, Takayasu arteriti ve anjiyosarkom gibi hastalıklarda yanlış pozitif sonuçlar görülmüştür. Pulmoner anjiyografi PE şüphesi, kardiovasküler kollaps ve hipotansiyon olan hastalarda, diğer tetkikler yetersiz ise düşünülmelidir.

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, PTE'de kesin tanı sağlayan, altın standart test olarak kabul edilir. Ancak selektif pulmoner anjiyografi bile subsegmentalarterlerdeki trombüsler için tanısal olamayabilir. Direkt anjiyografide akut PE için tanı ölçütleri, neredeyse 40 yıl önce tanımlanmıştır ve pulmoner arteriyel dalda bir doluş defekti ya da kesilme ile kendini belli eden trombüs lehine doğrudan kanıt oluşturur. Direkt anjiyografi ile 1-2 mm çaplı subsegmental arterler görüntülenebilir (61). Digital subtraction angiography (DSA) sayesinde daha hızlı ve rahat bir çekim olanağı ile birlikte periferik trombüslerin saptanma olasılığında artış sağlanmıştır. Dijital anjiyografinin komplikasyonları oldukça nadirdir. Ancak bu işlem pahalıdır ve deneyim gerektirir.

Özetle, pulmoner anjiyografi güvenilir, ancak invazif bir testtir ve günümüzde, invazif olmayan görüntülemenin sonuçları kuşkulu olduğu zaman kullanılabilir. Anjiyografi uygulandığında, doğrudan hemodinamik ölçümler yapılmalıdır.



### **2.5.1.12.Konvansiyonel venografi**

Kontrast venografi, alt ekstremitte ve daha üstündeki DVT tanısı için altın standarttır (62). PE'den kuşkulandıgında, görüntüleme tekniklerinin kullanımıyla kesin tanıya ulaşılamadığı durumlarda DVT araştırılması için venografi son çare olarak uygulanabilir. Klasik venografi ile ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Bu nedenle, günümüzde yerini giderek noninvazif bir teknik olan BT venografiye bırakmaktadır.

### **2.5.1.13.Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)**

Manyetik rezonans görüntüleme tekniğı, pulmoner arterler içinde trombüsün doğrudan görüntülenmesini sağlar. Meaney ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göreMRG anjiografinin sensitivitesi %75-100, spesifitesi %95-100'dir. MRG alt ekstremitte de DVT belirtileri olan, iyonize radyasyon ve sistematik görüntüleme uygulanamayan hastalarda uygulanır. Görüntü elde etmek için gereken zaman kısadır, Gadolinum kullanılarak anjiyografik görüntüleme elde edilebilir. Bu teknik renal bozukluğu veya kontrast maddeye karşı allerji öyküsü olan hastalarda BT anjiyografiye alternatif olarak kullanılabilir.

MRG, diğer tekniklerle görüntülemenin güç olacağı pelvis ve vena cava inferioradaki trombüslerin saptanması için yararlı olabilir. İyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeni ile gebelerde kullanılabilir. Subsegmental pulmoner arterleri göstermede etkinliğı spiral BT'den düşüktür (63).

## **2.6.Tedavi**

Tedavi planının üç basamakta incelemek gerekir ve bunlar: Antikoagulan tedavi, reperfüzyon tedavisi ve vena cava inferiora filtre yerleştirmedn oluşur. Tedavinin ilk adımı antikoagulan tedavidir. Tanı kesinleşene kadar beklemek yerine, klinik şüphe varlığında tanısal yöntemlerin sonucunu beklerken hastanın heparinizasyonuna başlanmalıdır. Yeni trombüs oluşumunu engeller ve mevcut trombüsün genişlemesini önler. Fakat hastada var olan bir kanama bulgusu veya kanama diatezi varlığı antikoagulan tedaviyi ilk basamaktan çıkarır. Son iki hafta içinde ameliyat olmuşveya travma geçirmiş olmak, kontrol altında olmayan ağır

hipertansiyon (sistolik >200 mmHg, diyastolik >120 mmHg) ve diğer kanama riski bulunan durumlar göreceli kontrendikasyonlardır ve antikoagulan tedavisini başlamak klinisyenin insiyatifine kalır.

Primer tedavi seçimi emboli büyüklüğü ve hasta durumunun ciddiyetine bağlıdır. PE kuşkusu ile başlanan antikoagulan tedavinin[unfractionated heparin düşük molekül ağırlıklıheparin (DMAH), direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid ve K vitamini antagonistleri] yüksek kanama riski taşıması, tanının en kısa sürede doğrulanmasını ya da dışlanmasını gerektirir. En az üç ay süresince uygulanan antikoagulan tedavi (sekonder profilaksi) nüks ve erken mortalitede belirgin bir azalmaya neden olur.

İkinci basamak tedavi ise reperfüzyon tedavisi diye nitelendirilebileceğimiz; trombolitik, cerrahi embolektomi ve kateter trombektomi gibi işlemlerle oluşan basamak gösterilebilir. Son basamakta ise vena cavaya filtreler yerleştirmek olabilir. Bu filtreler trombüsün akciğere mekanik olarak ulaşmasını engeller

PE kuşkulu hastaların ancak %25'ine objektif testlerle (spiral BT, Doppler USG) doğrudan tanı konulabil-mektedir (58,64). Klinik bulguların nonspesifik olması, klinik tanıyı çoğu kez olanaksız kılar. Noninvaziv tanı stratejilerinin ana hedefi, PE kuşkulu hastalarda invaziv ve pahalıbir yöntem olan pulmoner anjiyografiye gereksinimi mümkün olduğu kadar azaltmaktır.

Genelde tedavi yaklaşımı klinik tablonun durumuna ve maliyet ön planda düşünölmelidir. Bu bağlamda klinik olasılık değeriendirme (Wells veya modifiye Geneva kriterleri ) ve D-dimer testi kombinasyonu kullanılır. Submasif-masif-nonmasif emboli varlığında, yaşa, akciğer rezervine, ek hastalıkların varlığına ve şiddetine göre farklılıklar gösterebilir. Nefes darlığı ve çarpıntı yakınması ile polikliniğe başvuran PE kuşkulu hastada klinik olasılık skorlamasıile birlikte D-dimer ve/veya perfüzyon sintigrafisini içeren bir yaklaşım uygulanırken; KOAH ve solunum yetersizliği nedeniyle serviste yatan bir hastada ilk inceleme olarak doğrudan spiral BT anjiyografi istenebilir. Buna karşılık hipotansiyon ve şok tablosu ile acil polikliniğe başvuran, bilinci kapalıbir hastada öncelikle ekokardiyografi ile doğrudan masif embolizm tanısı konulabileceği gibi, kardiyojenik şok veya kalp

tamponadıgıbi ayırıcıtanıya giren hastalıklar da dışlanabilir. Bu gibi farklılıkların olmasının dışında klinik şiddetin belirlenmesi bir başka önemde bazı durumlarda, düşük riskli PE durumunda hastanın hastaneden taburculuk süresini kısaltabilir veya antikoagulan tedaviyi başlangıcından itibaren evde de uygulayabilir.

Hastalık şiddetinin belirlenmesinde; hemodinamik durum klinik olarak değerlendirilir. RV disfonksiyon belirteçleri (EKO, spiral BT, BNP/ NT-proBNP, EKG bulguları, fizik muayene bulguları) ve miyokard hasarıbelirteçleri (kardiyak troponinler) olanaklar ölçüsünde araştırılır.

Klinik skorlamaya göre yaklaşımda ise; yüksek duyarlılıklı klasik ELISA, testlerin negatif bulunduğu düşük ve orta klinik olasılıklıolgularda VTE prevalansı oldukça düşüktür ve hastalığın dışlanması için spesifik görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur (47, 65, 66). Yüksek duyarlılıklı olmayan D-dimer testlerin negatifliği ise ancak düşük klinik olasılıklı hastaların dışlanmasında kullanılabilir (46,47).

Düşük sistemik debi ile sonuçlanan akut RV yetersizliği, yüksek riskli PE hastalarında başta gelen ölüm nedenidir. Bu nedenle, PE ve RV yetersizliği olan hastalarda destek tedavi yaşamsal önem taşır.24 saat içinde istenilen düzeyde antikoagülasyonun yapılamaması rekürren venöz trombus riskini 15 kat arttırmaktadır (30). RV yetersizliği olan ve hipotansif olan hastalarda verilecek mayi desteğinin fazla olması kalp yetersizliği bulgularının artmasına ve hemodinamik stabilitedeki bozulmanın artmasına neden olacaktır. Bu bakımda verilecek olan pozitif inotropik ajanlarında kalp üzerindeki etkilerin iyi bilinmelidir. Noradrenalin, bir yandan periferik alfa reseptörlerini uyararak ve sistemik kan basıncını yükselterek RV koroner perfüzyonunu artırırken, bir yandan da doğrudan pozitif inotropik etki göstererek görünüşe göre RV işlevini düzeltmektedir.

Noradrenalinin PE üzerindeki klinik etkilerine ilişkin klinik veri bulunmamaktadır ve kullanımı olasılıkla, hipotansif hastalarla sınırlı kalmalıdır (67). Hipotansiyonun olması PE masif olduğunu gösteren kesin tanı koyduran bulgulardan olmasada önemli bir göstergedir.

PE'nin ağır olduğunu gösteren fizik muayene bulguları; takipne (>30/dk), geniş ve dolgun jugüler venler ve triküspit odakta işitilen sistolik üfürümdür. Sağ kalp yüklenmesi ile ilgili EKG bulguları (S1Q3T3 paterni, V1-V4 arasında T dalgası negatifliği ve sağ dal bloğu), arteriyel oksijen desatürasyonu varlığı ve pulmoner hipertansiyona ilişkin radyolojik bulgular mortalite riskinin yüksek olduğunun göstergeleridir. Ayrıca kardiyak troponinlerin RV disfonksiyonbelirteçleri ile birlikte değerlendirilmesi ile submasif olgularda kötü prognozlu hasta grubu belirlenebilir (68,69).

### **2.6.1. Tedavi yaklaşımı**

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu orta ve yüksek olan hastalarda yüksek kanama riski yoksa tanı dışlanana kadar derhal DMAH, UFH veya fondaparinuks ile antikoagülan tedavi başlanmalıdır (70). Tanı kesinleştğinde heparin veya fondaparinuks tedavisi en az beşgün sürdürülmelidir. Antikoagülan tedaviye kontrendikasyon varlığında vena kava inferiora filtre takılması düşünülmelidir.

Hipotansiyon ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği masif PE kanıtlandığında kontrendikasyon yok ise trombolitik tedavi uygulanır. Submasif PE olgularında trombolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır.

Son yıllarda mortalite riski yüksek olan seçilmiş submasif olgularda (ciddi hipoksemi, spiral BT veya sintigrafide yaygın tutulum, EKG'de S1Q3T3paterni, troponin yüksekliği ± BNP yüksekliği olanlarda) eğer kanama riski düşük ise trombolitik tedavi başlanması önerilir (43,71).

Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda daha sonra sırasıyla fraksiyone olmamışheparin ve oral antikoagülana geçilir. Kanıtlanmışnonmasif ve submasif olgularda, tedaviye ilk 24 saat içinde oral antikoagülan eklenmesi önerilir. Ardışık iki gün INR değeri 2.0-3.0 arasında bulunduğunda, heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagülan ile en az üç ay devam edilir.

Trombolitik tedaviye kontrendikasyon bulunan masif PTE'li olgularda hasta cerrahi veya mekanik yöntemlerle embolektomi açısından değerlendirilir .

Bacakta ağrı ve şişme olmadığı sürece DVT için yatak istirahati gerekmez. Buna karşılık PE’de yatak istirahatinin gerekliliği konusunda bilimsel bir veri olmamakla birlikte, genel eğilim hastaların 24-48 saat süre ile ayağa kaldırılmamasıdır (29). Ciddi yan ağrısı varlığında nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar narkotiklere tercih edilmelidir. Antikoagülan tedavi altındaki hastalarda intramusküler enjeksiyondan kaçınılmalıdır.

### **2.6.2. Tromboliz**

Randomize çalışmalar (72-73) tutarlı biçimde trombolitik tedavinin, tromboem- bolik tıkanmayı hızla çözdüğünü ve hemodinamik parametreler üzerinde yararlı etki gösterdiğini ortaya koymuştur. PE olgularında trombüsü aktif olarak eriten trombolitik ilaçlar, pulmoner perfüzyonda, hemodinamide, gaz değişiminde ve RV fonksiyonlarında hızlı düzelme sağlar.

Trombolitik ilaçlarla trombüs rezolüsyonunun ilk 24 saat içinde heparine göre çok hızlı olduğu, buna karşılık izleyen 5-7 gün sonunda pulmoner perfüzyondaki düzelmenin benzer düzeyde olduğu gösterilmiştir (74). Heparin ile trombolitik ajanların kullanımı arasında belirgin bir fark görülememesine rağmen, hastalar alt gruplara ayrıldıkları zaman PE ve şokta olan hastalarda trombolitik tedavinin sonuçları, heparin tedavisinden daha iyidir. Bir çalışmada, ekokardiyografi sonucunda sağ kalp boşluk basınçları ve RV fonksiyonları normal olan hastalarda trombolitik kullanımının heparin kullanımından daha iyi sonuç verdiği bulunmuştur (30).

Genel olarak, trombolitik tedaviden hastaların yaklaşık % 92’si, ilk 36 saat içindeki klinik ve ekokardiyografik düzelmeye dayanarak, trombolize yanıt verenler şeklinde sınıflanabilir (75). En büyük yarar, tedaviye belirtilerin başlangıcından sonraki 48 saat içinde başladığında gözlenir (76). Ancak 6-14 günden beri belirtileri olan hastalarda da tromboliz yarar sağlayabilir (77).

Trombolitik tedavi, özellikle de zemin hazırlayan faktörler ya da komorbiditelerin bulunması halinde, anlamlı bir kanama riski taşımaktadır. Şok tablosu olsun veya olmasın hipotansiyon ile kendini gösteren hemodinamik bozukluk, PE’li olguların %5-10’unda mevcuttur. Ayrıca trombolizin, PE’li

hastaların nasıl bir klinik sonlanımı olacağı ve genel etkilerinin değerlendirilmesi zordur.

Streptokinaz, ürokinaz ve rtPA uygulamaları trombolitik rejimler ile uygulanmaktayken, reteplaz otuz dakika arayla iki enjeksiyon (10 U) şeklinde uygulanmakta ve aynı hemodinamizim sağlanmaktadır. Ayrıca Heparin, streptokinaz ya da ürokinazla eşzamanlı olarak infüze edilmemelidir; ancak alteplaz ile birlikte uygulanabilir

Etkinin hızlı başlamasına rağmen, trombolizin heparine üstün olan hemodinamik yararları ilk birkaç gün ile sınırlıdır.

Özetle, kardiyojenik şok ve/veya persistan arteriyel hipotansiyon tablosuyla gelen, yüksek riskli PE hastalarının birinci sıra tedavisi, çok az mutlak kontrendikasyonu olan trombolitik tedavidir. Yüksek riskli olmayan hastalarda trombolizin rutin kullanımı tavsiye edilmemekle birlikte, orta riskli PE grubundaki seçilmiş hastalarda, kanama riskini artıran durumların ayrıntılı biçimde gözden geçirilmesini takiben, tromboliz uygulanabilir. Trombolitik tedavi, düşük riskli PE hastalarında kullanılmamalıdır.

### **2.6.3. Antikogulan tedavi**

Antikoagulan tedavi, PE'li hastaların tedavisinde çok önemli bir rol oynar. PE'li hastalarda antikoagülasyona hemen başlamanın gerekli olduğu, 1960'lı yıllarda yapılan ve tedavi uygulanmaması ile karşılaştırılan fraksiyone olmayan heparin uygulamasının sağladığı faydaları gösteren, temel bir çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır (78). PE'debaşlangıçta uygulanan antikoagülasyonun amacı; Kabul edilebilir kanama komplikasyonlarını, ölümü ve tekrarlayan tromboembolik olayları önlemektir

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışmaya Ocak 2013 ve Ocak 2014 tarihleri arasında Turgut Özal Tıp Merkezi (TOTM) acil servisine göğüs ağrısı, terleme, öksürük, hemoptizi, senkop şikayeti ile başvuran ve kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile PE tanısı konan 54 kadın, 56 erkek hasta alındı.

PE, klinik şüphesi olan hastalarda Doppler ve EKO'su yapıldı. Hastaların daha önce geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO) , KAH, KY, DM, HT, Sigara, HRT kullanımı, gebelik, KOAH, geçirilmiş cerrahi hikaye ve öz geçmişinde kanser hikayesi olup olmadığı bilgilerini içeren anamnezleri tespit edildi. Hastaların anamnez bilgilerini takiben sistemik ve solunum muayeneleri yapıldı. Hastaların kan basıncı uygun bir şekilde ölçümü yapıldı. Tüm hastaların White Blood Cell (WBC), hemoglobin, hematokrit, trombosit, glukoz, üre, kreatinin, High Density Lipoprotein(HDL), Low Density Lipoprotein (LDL), Kolesterol, Very Low Density Lipoprotein (VLDL), INR, CRP değeri incelendi. Tüm hastalardan Protein C, Protein S ve AT3 çalışıldı. (HemosIL Protein C-0020300500/Instrumentation Laboratory USA, HemosIL Protein S-0020002700/ Instrumentation Laboratory USA, HemosIL Antithrombin-0020008900/ Instrumentation Laboratory USA). Tüm hastaların EKG'si çekildi, dinamik bilgisayarlı tomografisi, EKO'ları ve venöz alt extremitte dopplerleri yapıldı.

Yapılan tetkikler ve görüntüleme yöntemleri sonrasında elde edilen veriler oluşturulan hasta bilgileri formuna kaydedildi ve istatistiksel analizler yapıldı.

#### **3.1. İstatistiksel Analiz**

Nicel veriler; ortalama  $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler, sayı veya % olarak verilmiştir. Grup değişkeni ile diğer kategorik değişkenler arasında ilişki olup olmadığı Pearson chi-square veya Yates'in düzeltilmiş ki-kare testi ile incelendi PE ile ilişkili risk faktörlerinin (DM, HT, KAH, KY, SVO, CA, Cerrahi, Dislipidemi, sigara, hiperkoagülabilité, D-dimer düzeyi) belirlenmesinde çoklu lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Yaş değişkeninin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Yaş değişkeni açısından gruplar arasında farklılık olup olmadığı

Mann-Whitney U testi ile incelendi. Bütün istatistiksel karşılaştırmalarda  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatiki analizlerde IBM SPSS statistics 22.0 programı kullanıldı.

### 3.2. Bulgular

Çalışmamızda acil servise göğüs ağrısı, terleme, öksürük, hemoptizi, senkop şikayeti ile başvuran ve PE tanısı alan 110 kişi hasta grubu olarak, yaş ortalaması hasta grubuyla uyumlu risk faktörlerini bulunduran fakat 110 sağlıklı kişide kontrol grubu olarak alındı.

Hasta grubunun 54(%49.1)'u kadın, 56(%50.9)'i erkek hasta, kontrol grubunda 54(%49.1)'u kadın, 56(%50.1)'i erkek hastalardan oluşmaktaydı. Hasta grubunun yaş ortalaması 64 kontrol grubunda ise 65 olarak bulundu.

Risk faktörlerinden nitel değişkenlerin varlığı, görülme yüzdeleri Pearson ki kare testi ve Yates'in düzeltilmiş ki kare testi ile analiz edildi ve tablo 7 ve 8 deki sonuçlar elde edildi.

Koroner arter hastalığının bir risk faktörüdür (13,14). Bizim çalışmamızda KAH'nın hasta grubunda %79.1 kontrol grubunda % 79.1 oranında bulunmuştur. Bu risk faktörünün KAH bulunan hasta ve bulunmayan kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir. ( $p=0.999$ )

DM, PE için bir risk faktörüdür (115). DM tanısı olan ve PE olan hasta grubunda %16.4 ile DM tanılı PE olmayan kontrol grubunda %30.9 oranında tespit edilmiştir. Bu risk faktörünün DM varlığının hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.017$ ).

HT, PE için önlenemez bir risk faktörüdür (115). HT'si olan PE tanısı konmuş hasta grubunda %55 ve HT'si olan fakat PE tanısı konmayan kontrol grubunda %73 olarak var olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlarla HT'nin varlığı ile hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.020$ ).



Geçirilmiş SVO öyküsü olan ve PE tanılı hasta grubunda %25.5 kontrol grubunda %12.7 oranında var olduğu tespit edilmiştir. Yine bu risk faktörü için SVO varlığının hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir ilişki olabileceği tespit edilmiştir (p=0.026).

**Tablo 5. PE hastalarında risk faktörlerinin bulunma yüzdeleri**

<b>Değişkenler</b>	<b>Kontrol(n:110)</b>	<b>Hasta(n:110)</b>	<b>P değeri</b>
<b>KAH</b>			
Var	87(%79,1)	87(%79,1)	p=0.999**
Yok	23(%20,9)	23(%20,9)	
<b>DM</b>			
Var	34(%30,9)	18(%16,4)	p=0.017*
Yok	76(%69,1)	92(%83,6)	
<b>HT</b>			
Var	73(%66,4)	55(%50)	p=0.020**
Yok	37(%33,6)	55(%50)	
<b>SVO geçirme öyküsü</b>			
Var	14(%12.)	28(%25,5)	p=0.026**
Yok	96(%87.)	82(%74,5)	
<b>Kanser</b>			
Var	15(%13,6)	14(%12,7)	p=0.999**
Yok	95(%86,4)	96(%87,3)	
<b>Cerrahi geçirme öyküsü</b>			
Var	48(%43,6)	34(%30,9)	p=0.070*
Yok	62(%56,4)	76(%69,1)	
<b>KKY</b>			
Var	14(%12,7)	19(%17,3)	p=0.450**
Yok	96(%87,3)	91(%82,7)	
<b>Gebelik/HRT</b>			
Var	10(%9,1)	8(%8,3)	p=0.806**
Yok	100(%90,9)	102(%92,7)	
<b>Sigara kullanımı</b>			
Var	55(%50)	36(%32,7)	p=0.014*
Yok	55(%50)	74(%67,3)	
<b>KOAH</b>			
Var	30(%27,3)	18(%16,4)	p=0.073**
Yok	80(%72,7)	92(%92,6)	
<b>Dislipidemi</b>			
Var	47(%42,7)	40(%36,4)	p=0.408*
Yok	63(%57,3)	70(%73,6)	

\*Pearson Ki-kare Testi,  
\*\*Yates'in düzeltilmiş Ki-kare testi

HT:Hipertansiyon, DM:Diabetes Mellitus, KAH:Koroner Arter Hastalığı, SVO: Serebrovasküler Hastalık, KKY:Konjestif Kalp Yetmezliği, HRT:Hormon Replasman Tedavisi

Hayatının belli bir döneminde kanser tedavisi almak yada kanser tedavisini hala alıyor olmak bir risk faktörüdür (114). Kanserlin hasta grubunda %12.7 ve kontrol grubunda %13.6 oranında var olduğu tespit edilmiştir. Yine bu risk faktörünün CA mevcudiyetinin hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (p=0.999).

Cerrahi operasyon geçirmek PE için bir risktir (114). Bu risk faktörünün hasta grubunda %30.9 ve kontrol grubunda %43.6 oranında var olduğu tespit edilmiştir. Yine bu risk faktörünün cerrahi geçirmiş olmak ile cerrahi geçirmemek arasında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir(p=0.070).

KKY, PE için tedavi edilebilir bir risk faktörüdür. Bu risk faktörünün hasta grubunda %17.3 ve kontrol grubunda %12.7 oranında var olduğu tespit edilmiştir. Yine bu risk faktörünün KKY varlığının hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (p=0.450).

Gebelik/HRT, PE için bir risk faktörüdür (114). Bu risk faktörünün hasta grubunda %8.3 ve kontrol grubunda %9.1 oranında var olduğu tespit edilmiştir. Yine bu faktörünün gebelik olup-olmaması ile hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (p=0.806).

Sigara içiciliği, PE için önlenbilir bir risk faktörüdür (115). Bu risk faktörünün hasta grubunda %32.7 ve kontrol grubunda %50 oranında var olduğu tespit edilmiştir. Yine bu risk faktörünün sigara içilip içilmemesi ile hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir ilişki olduğu tespit edilmiştir(p=0.014).

KOAH tedavi edilebilir bir risk faktörüdür (114). Bu risk faktörünün hasta grubunda %16.4 ve kontrol grubunda %23.7 oranında var olduğu tespit edilmiştir. Yine bu risk faktörünün KOAH olup-olmaması ile hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (p=0.073).

Hiperkolesterolemi önlenebilir bir risk faktörüdür (115). Bu risk faktörünün hasta grubunda %36.4 ve kontrol grubunda %42.7 oranında var olduğu tespit edilmiştir. Yine bu risk faktörünün kolesterol olup-olmaması ile hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (p=0.408).

**Tablo6.** PE de semptomların bulunma yüzdeleri

<b>Semptom</b>	<b>Kontrol(n:110)</b>	<b>Hasta (n:110)</b>	<b>P değeri</b>
Göğüs ağrısı			
VAR	97(%88.2)	88(%80.)	p=0.140
YOK	13(%11.8)	22(%20.)	**
Hemoptizi			
VAR	25(%22.7)	21(%19.)	p=0.619
YOK	85(%77.3)	89(%80.)	**
Senkop			
VAR	22(%20.0)	20(%18.)	p=0.864
YOK	88(%80.0)	90(%81.)	**
Terleme			
VAR	66(%60.0)	39(%35.)	p<0.000
YOK	44(%40.0)	71(%64.)	1*
ÖKSÜRÜK			
VAR	63(%58.3)	45(%40.)	p=0.022
YOK	47(%42.7)	65(%59.1)	*

**\*Pearson Ki-kare Testi,\*\*Yates'in düzeltilmiş Ki-kare testi**

Göğüs ağrısı, bizim çalışmamızda ki en sık izlenen semptom olmakla beraber bu semptomun hasta grubunda %88 ve kontrol grubunda %97 olarak tespit edildi. Ayrıca göğüs ağrısı varlığının PE üzerine etkisi hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. (Yates's continuity correction, p=0.140)

Hemoptizi, aksiyetesi ve acil müdahale gerekliliğinin bir durumdur. Bu semptomun hasta grubunda görülme %19.1 ve kontrol grubunda %22.7 oranında tespit edilmiştir. Ayrıca bu semptomun hemoptizi varlığı ile PE gelişme riski açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (Yates's continuity correction, p=0.619).

Senkop, hasta grubunda %18.2 ve kontrol grubunda %20.0 oranında olduğu tespit edildi. Ayrıca yine bu semptom için senkop varlığı ile PE gelişme riski açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (Yates's continuity correction,  $p=0.864$ ).

Terleme, hasta grubunda bulunma %35.5 ve kontrol grubunda %60 olarak tespit edildi. Ayrıca yine bu semptomun terleme olup-olmaması ile hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir ilişki olduğu tespit edildi (Pearson Chi-Square,  $p<0.0001$ ).

Öksürük, hasta grubunda % 40.9 ve kontrol grubunda %58.3 oranında olduğunu gözlemledik ayrıca yine bu semptom için öksürük olup-olmaması ile hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir ilişki olduğu tespit edildi (Pearson Chi-Square,  $p=0.022$ ).

**Tablo 7. PE de nicel değişkenlerin analizi**

Parametre	Kontrol (n:110)	Hasta (n:110)	P değeri
D-Dimer			
Var	89(% 80.9)	97(% 88.2)	p=0.192*
Yok	21(% 19.1)	13(% 11.8)	
INR			
Var	37(% 33.6)	52(% 47.3)	p=0.054**
Yok	73(% 66.4)	58(% 52.7)	
Fibrinojen			
Var	21(% 19.1)	27(% 24.5)	p=0.414**
Yok	89(% 80.9)	83(% 75.5)	
Kan gazı			
Var	55(% 50.0)	66(% 60.0)	p=0.175*
Yok	55(% 50.0)	44(% 40.0)	
Troponin			
Var	13(% 11.8)	33(% 30.0)	p=0.002**
Yok	97(% 88.2)	77(% 70.0)	
ProBNP			
Var	17(% 15.5)	27(% 24.5)	p=0.129**
Yok	93(% 84.5)	83(% 75.5)	
Protein C			
Var	42(% 38.2)	41(% 37.3)	p=0.999*
Yok	68(% 61.8)	69(% 62.7)	
Protein S			
Var	62(% 56.4)	29(% 26.4)	p<0.0001*
Yok	48(% 43.6)	81(% 73.6)	
Antitrombin 3			
Var	34(% 30.9)	27(% 24.5)	p=0.366*
Yok	76(% 69.1)	83(% 75.5)	
EKO			
Var	31(% 28.2)	39(% 35.5)	p=0.311*
Yok	79(% 71.8)	71(% 64.5)	
Doppler			
Var	18(% 16.4)	41(% 37.3)	p=0.001*
Yok	92(% 83.6)	69(% 62.7)	

\*Pearson Ki-kare  
Testi, \*\*Yates'in  
düzeltilmiş Ki-kare  
testi

**Tablo 8.**Pulmoner embolide nicel değişkenlerin analizi 2

DEğİŞKENLER	KONTROL		HASTA		P DEğERİ
	ORTALAMA	STANDART SAPMA	ORTALAMA	STANDART SAPMA	
<b>Yaş</b>	63,67±	15,472	64,17±	14,865	0,807
<b>Protein C</b>	1,38±	14,488	1,37±	14,486	0,999
<b>Protein S</b>	1,56±	14,498	1,26±	14,443	0,001
<b>AT3</b>	1,31±	14,464	1,25±	14,432	0,366
<b>Kolesterol</b>	1,43±	14,497	1,36±	14,483	0,337
<b>Kan gazı</b>	1,50±	14,502	1,60±	14,492	0,175
<b>INR</b>	1,34 ±	14,475	1,47±	14,502	0,054
<b>Troponin</b>	1,12±	14,324	1,30±	14,460	0,002
<b>D-dimer</b>	1,81±	14,395	1,88±	14,324	0,192

Çalıőmadaki tüm labarotuar parametreleri D-dimer, INR, Fibrinojen, Kan gazı, Protein C, AT3 için olup-olmaması ile hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir ilişki olmadığı tespit edildi. Bu nicel değişkenlerle ilgili p değeri tablo 5 de gösterilmiştir.

Fakat diđer parametrelerden Troponin yükseklięi ve Protein S dűőklűęü açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir iliőki olduęu tespit edildi.(p deęeri sırası ile =0.002,<0.0001) Radyolojik gűrűntűleme yűntemlerinden doppler için PE'ye tespitinde etkili olup olmaması açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir iliőki olduęu tespit edilmiőtken (p=0.001) EKO için benzer iliőkiden sűz etmek műmkűn olmamıőtir (p=0.311).Tek deęiőtkenli regresyon analizi tablo 9 ' da verilmiőtir.

**Tablo 9.**Pulmoner embolide tek değişkenli risk faktörlerin analizi

DEĞİŞKEN	KAT SAYI	S.E	P DEĞERİ	ODDS ORANI	OR İÇİN %95 GÜVEN ARALIĞI	
					ALT	ÜST
HT	0,680	0,278	0,014	0,507	0,294	0,873
DM	0,827	0,330	0,012	0,437	0,229	0,835
Sigara	0,721	0,279	0,010	0,486	0,282	0,840
CA	0,079	0,399	0,842	0,924	0,423	2,018
CERRAHİ	0,548	0,282	0,052	0,578	0,332	1,004
Gebelik/HRT	0,243	0,495	0,623	0,784	0,297	2,068
KOAH	0,651	0,335	0,052	0,522	0,271	1,006
KKY	0,359	0,381	0,347	1,432	0,678	3,023
KAH	0,001	0,332	1,00	1,00	0,522	1,915
SVH	0,851	0,360	0,018	2,341	1,156	4,744

**HT:Hipertansiyon, DM:Diabetes Mellitus, CA: Kanser, KKY:Konjestif Kalp Yetmeliği, KAH: Koroner Arter Hastalığı , SVH: Serebro Vasküler Hastalık**

Tek değişkenli regresyon analizi incelendiğinde tek başına PE riskini en fazla artıran değişkenin svo varlığının olması (OR:2,341) olduğu tespit edildi. Diğer risk faktörlerinin de sırasıyla KKY (OR:1.432), KAH (OR:1,00) CA (OR:0,924) olduğu tespit edildi.

Risk faktörlerinin birlikteliğinde riskin artmaktadır, literatürde bazı birlikteliklerde riskin artığını gösteren yayınların olması nedeni ile bizde kendi

çalışmamızda anlamlı izlenen risk faktörlerinin birlikteliği riskin ne kadar arttığını gözlemledik. Elde edilen sonuçları Tablo 10,11 ve 12 de gösterdik.

Bu bağlamdagöğüs ağrısı tek başına bizim çalışmamızda hasta grubunda %88 ve kontrol grubunda %97 olarak tespit edildi ve terlemenin varlığıhasta grubunda bulunma oranı %35.5 ve kontrol grubunda %60 olarak tespit edildi. Her ikisinin bir arada bulunarak PE oluşturma ihtimalinin p değeri<0.007 olduğundan anlamlı bulunmuştur. Bu iki semptomu alınmasındaki amaç literatürdeki çoğu yayında bu semptom birlikteliğinde akut hastalık gelişebileceği vurgulanmakla beraber Volkan S. ve arkadaşlarının tespit ettiği bir vakada bu semptomlarla gelen ve anjio yapılan hastanın koronerlerinin normal olması nedeni ile pulmoner anjiyografisi yapılan hastanın PE olduğu gözlendiği yayında belirtilmiştir (80). Bizim çalışmamızdaki sonuçlar tablo 10 'da gösterilmiştir.

**Tablo 10. İki değişkenin karşılaştırılması**

DEĞİŞKEN		KONTROL	HASTA	TOPLAM
Göğüs ağrısı	Var	97	88	185
	Yok	13	22	35
Terleme	Var	66	39	105
	Yok	44	71	115

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz diğer bir birliktelik ise terleme ve senkop varlığında da risk analizidir. Literatürde çoğu yayında bu iki semptom birlikteliği sık vurgulanmıştır. Struhal ve arkadaşlarının 20 hasta üstünde yaptığı çalışmada terlemenin bir senkop başlangıcı olduğunu göstermeye çalışmışlardır (81). Yapılan karşılaştırma da p değeri 0.011 olduğu ve anlamlı olduğu gözlenmiştir.



**Tablo 11. İki değişkenin karşılaştırılması 2**

DEĞİŞKEN		ONTROL	HASTA	TOPLAM
senkop	Var	22	20	42
	Yok	88	90	178
Terleme	Var	66	39	105
	Yok	44	71	115

Bazı semptomlarla beraber hastalık birliktelikleri de PE riskini artırabileceği düşünüldü ve bazı ikili grupları semptom hastalık olarak karşılaştırmalar yaptık ve yapılan değerlendirmelerde pozitif sonuçlar elde edildi. Terleme semptomu ile SVH birlikteliği incelendiğinde, tek başlarına oluşturdukları riskle beraber oluşturdukları risk arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi. Bu birlikteliklerinin Odds oranı 3,481 ve p değeri 0,022 olduğu gözlemlendi. Anlamlı oranlar tespit edilen ve karşılaştırılan tüm risk faktörlerinin nicel verileri tablo 12’de verilmiştir.

**Tablo 12.İki değişkenli risk faktörleri ve labrotuar parametrelerinin logistik regresyon analizi**

DEĞİŞKEN	KATSAYI	S.H.	P DEĞERİ	ODDS ORANI (OR)	OR İÇİN %95 GÜVEN ARALIĞI	
					ALT	ÜST
Göğüs ağrısı+Terleme	0,858	0,622	0,167	2,358	0,698	7,974
Terleme+Senkop	1,396	0,548	0,011	4,039	1,381	11,813
Terleme+SVH	1,247	0,546	0,022	3,481	1,193	10,153
SVH+CA	-1,127	0,595	0,058	0,324	0,101	1,039
DM+Gebelik/HRT	1,382	0,596	0,02	3,982	1,238	12,812

**Tablo 12.**İki değişkenli risk faktörleri ve labrotuar parametrelerinin logistik regresyon analizi 2

DEĞİŞKEN	KATSAYI	S.H.	P DEĞERİ	ODDS ORANI	%95 GÜVEN ARALIĞI	
					ALT	ÜST
Gebelik+SVH	-1,331	0,626	0,034	0,264	0,077	0,902
Sigara+DM	2,16	0,559	0,971	8,674	2,899	25,952
Öksürük+Gebelik	1,471	0,549	0,007	4,353	1,486	12,755
HT+Hemoptizi	1,256	0,566	0,026	3,513	1,159	10,653
D-dimer+INR	1,382	0,596	0,02	3,982	1,238	12,812

S.H.:Standart Hata

Çalışmamızdaki, risk faktörü karşılaştırmalarından bir diğeri SVH ve CA birlikteliği; CA nın hasta grubunda %12.7 ve kontrol grubunda %13.6 oranında var olduğu tespit edilmiştir. SVH nun ise hasta grubunda %25.5 kontrol grubunda %12.7 oranında var olduğu tespit edilmiştir. SVH nun tek başına Odds oranı:2.34 ve p değeri:0,018 iken CA nın Odds oranı:0,924 ve p değeri: 0,842'dür. Her ikisi birlikteliği ise Odds oranı:0,324 ve p değeri: 0,058 olarak tespit edildi.

Diabet ile gebelikbirlikteliğinde ise, DM'nin hasta grubunda %16.4 kontrol grubunda %30.9 oranında tespit edilmiştir ve gebeliğin de hasta grubunda %8.3 ve kontrol grubunda %9.1 oranında var olduğu tespit ettik. Diabetin tek başına Odds oranı:3,982 ve p değeri:0,002 iken gebelik/hrt kullanımının Odds oranı:0,784 ve p değeri: 0,623'dür. Her ikisi birlikteliği ise Odds oranı:0,324 ve p değeri: 0,058 olarak tespit edildi. Literatürde Bleau N ve arkadaşlarının 8 yıllık 18000 gebede yaptığı çalışmada diabetin DVT gelişimini arttırma konusunda bir risk faktörü olduğunu gösteren bir çalışma yapmışlardır (83).

Gebelik ilerleyen dönemde hatta gecikmiş gebelik döneminde sirkulasyon tıkanıklığı oluşturan hastalık oluşum risklerinin arttığını gözlenmiştir (84). Gebelik ve SVH birlikteliğinde SVH' nun tek başına Odds oranı:2.34 ve p değeri:0,018 iken gebelik/hrt kullanımının Odds oranı:0,784 ve p değeri: 0,623'dür. Her ikisi

birlikteliği ise Odds oranı:0,264 ve p değeri: 0,034 olarak tespit edildi. Gebelik ve SVH nun PE nin riskini 0,2 oranında arttırdığını gözlemledik.

Sigara ve diabet, her iki hastalığında literatürde birlikteliğinin incelenmesinden çok her bir hastalığın PE nin oluşumunda ki önemini inceleyen değişik yayınlar bulunmaktadır (85,86). Bizim çalışmamızda her iki hastalığı ayrı ayrı baktığımız risk analizi dışında sık görülen bu hastalıkların birlikteliğini incelemek istedik ve çalışmamızda en yüksek risk oranına sahip olduğunu tespit ettik ( $p<0.002$ ) Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda ise obezite ve buna bağlı gelişen diabet,sigara içmek ve hipertansiyon PE gelişimi için tespit edilen major risk faktörleri olduğu bildirilmiş (87). Sigara'nın tek başına Odds oranı:0,486 ve p değeri:0,010 iken diabet'in kullanımının Odds oranı:3,982 ve p değeri: 0,002'dür. Her ikisi birlikteliği ise Odds oranı:8,674 ve p değeri: 0,0001 olarak tespit edildi.

Ayrıca çalışmamız için de üçlü risk analizi değerlendirmesinde yaptık. Bunun nedeni ile 2 parametrelerde yüksek bulduğumuz risklerin üçlü parametrelerde de yüksek olabileceği ihtimalini düşündük ve sonrasında yapılan liteartür taramalarında ikili parametrelerde pozitif sonuçlar bulanlar genelde örneklem genişliğinin artırılması ve üçlü parametreler le değerlendirilmesinin uygun olacağına dair atıfta bulunması nedeni ile bizde değerlendirmeye aldık.

Bu bağlamda bakmış olduğumuz Troponin yükseliği, D-dimer pozitifliği, Kan gazı birlikteliği bizim için anlamlı bulunmuştur. bu risk faktörlerin tek başına D-dimer için p değeri:0,192 troponin için p değeri:0,002ve kan gazı için p değeri:0,175 iken üçü bir arada olduğunda p değeri: 0,004'dür Odds oranı:1,252 olarak tespit edildi

D-dimer, Troponin pozitifliği ve Doppler birlikteliğinde bu risk faktörlerin tek başına D-dimer için p değeri:0,192 Troponin için p değeri:0,002 ve Doppler için p değeri:0,001 iken üçü bir arada olduğunda p değeri: 0,0001'dir Odds oranı:3,037 olarak tespit edildi.

Doppler, EKO ve Kan gazı birlikteliğinde bu risk faktörlerinin tek başına Doppler p değeri: 0,001 ve Odds oranı: 3,037 Eko için p değeri: 0,248 Odds oranı: 1,400 ve Kan gazı için p değeri:0,175 iken üçü bir arada olduğunda p değeri: 0,001'dür Odds oranı:1,315 olarak tespit edildi

Bir diğer üçlü analizimiz ise protein C ve S düşüklüğü ile D-dimer pozitifliği birlikteliği üzerine oldu. Bizim çalışmamızda da bu risk faktörlerinin tek başına D-dimer için p değeri:0,192 Protein C için p değeri: 0,890 ve Protein S için p değeri:0,001 iken üçü bir arada olduğunda p değeri: 0,01'olarak tespit edildi.

Fibrinojen, pro-BNP, troponin pozitifliği birlikteliği çalışmamız içinde anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da bu risk faktörlerinin tek başına Troponin için p değeri:0,002 Fibrinojen için p değeri: 0,330 ve pro-BNP için p değeri:0,093 iken üçü bir arada olduğunda p değeri: 0,02 olarak tespit edildi.

**Tablo13.** Üç değişkenli risk faktörlerinin regresyon analizi

DEĞİŞKEN	KATSAYI	S.H.	P DEĞERİ	ODDS ORANI(OR)	OR İÇİN %95 GÜVEN ARALIĞI	
					ALT	ÜST
Troponin+D-dimer+Kan gazı	0,225	0,078	0,004	1,252	1,074	1,459
Troponin+D-dimer+Doppler	0,554	0,123	0,0001	1,739	1,368	2,211
Doppler+EKO+Kan gazı	0,274	0,083	0,001	1,315	1,119	1,546
Protein C+Protein S+D-dimer	-0,178	0,069	0,01	0,837	0,731	0,957
Fibrinojen+pro BNP+Troponin	0,457	0,144	0,02	1,579	1,190	2,095

S.H. :Standart Hata

#### 4.TARTIŞMA

PE, akut gelişen ve hayati önem taşıyan bir hastalıktır. Biz çalışmamızda bu hayati önemli olan hastalığın bilinen bazı risk faktörlerinin PE'ye olan etkisi incelemeye çalıştık. Özellikle acil servislere başvuran solunumsal şikayetleri olan hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken PE nin bazı sık görülen semptomlarla da şüphe uyandırması gerekliliğine vurgu yapmaya çalıştık. Acil serviste sık görülen semptomlarında bu yüzden çalışmaya dahil ettik. Bu anlamda göğüs ağrısı, öksürük ve terleme gibi semptomların gerek kontrol gerekse hasta gruplarında yüksek oranda olduğunu saptadıkve yine KOAH, KKY, KAH gibi kronik hastalıkların da PE tablosunugizlediği ve tablonun oluşmasında etken olduğu düşünülerek çalışmaya dahil ettik. Laboratuvar parametrelerinde ise literatürde PE etkili olarak bilinen kriterleri seçmeye çalıştık. Ayrıca bu kriterlerden birkaçının bir arada olmasının PE üzerinde etkisinin gözlemlemek istedik. Radyolojik olarak da doppler ve EKO ile en sık görülen PE odaklarında emboli varlığını ve bunun tüm risk faktörlerin üzerine etkisini incelemeye çalıştık.

Tüm bilgiler ışığında risk faktörleri açısından bakıldığında KAH ın hasta ve kontrol grubunda 87(%79,1) görülme oranı ile en sık gözlenen risk faktörü olarak değerlendirildi. Daha sonra sırası ile hasta grupları içinde HT, dislipidemi, sigara içme, cerrahi geçirme, SVH, KKY, DM, KOAH, kanser, gebelik ve hrt kullanımı olarak değerlendirildi.

KAH tedavi edilebilir risk faktörleri içinde değerlendirilebilir. KAH rahatsızlığının PE de bu kadar sık görülmesi periferdeki venöz konjesyonun artması buna kişinin hareket kısıtlılığının artması ayrıca artan hemodülisyona bağlı olarak fibrin yıkım ürünlerinin azalmasına bağlanabilir. Aynı zamanda KAH gelişimindeki risk faktörleri ile PE gelişimindeki faktörlerinin benzer olması bu hastalığın birbirinigişlenmesinde neden oluyor olabilir. Her ne açıdan bakılırsa bakılınsın 87(%79,1) gibi yüksek bir oranda gözlenen hastalık için, bu hastalık varlığında PE içinde ileri araştırma gerekliliğini doğurmaktadır.

HT, PE için önlenabilir bir risk faktörüdür. Acil servisteki aktif solunum şikayeti olan her hastada anksiyete bağlı olarak ortaya çıkabilecek olsada, PE

varlığında vücut kontrol mekanizmalarının bir sonucu olarak beslemeyen alana kan gönderme çabasında HT gelişimini doğurmaktadır. Tedavi ile kontrol altına alınmıyor olabilmesi önemini daha da artırmaktadır. HT nin etyolojisinin büyük bir kısmında damar endotelinde yer alan ve ayrıca yine damar endotelinin gerilmesi ile ortama salınan endotelin gibi katekolamin benzeri hormonlar ile damar duvar hipertrofisi benzeri değişikliklerle gelişebilecek damar duvar anomalilerine ve buna bağlı bir dizi patolojik olaylarla HT gelişebilir. (25, 90) PE nin de damar endotel anomalilerinden köken aldığı göz önünde bulundursak HT ile PE arasında bağ kurmuş oluruz. (12, 15). Bizim çalışmamızda 55(%50) oranında ( $p < 0,001$ ) gözlenen HT için gelişimindeki temel sebep toplumsal beslenme alışkanlığımız ve gerekse önlebilir birçok demografik nedenin etki ettiği düşünülmektedir. Bunlar içinde yağlı beslenme, yanlış ilaç kullanımı, stresli ortam hava kirliliği gibi nedenler sayılabilir. HT nin kontrol grubunda daha fazla oranda olduğunu tespit ettik ayrıca kontrol grubundaki kadın/erkek oranında 73/37 olduğu gözlemlendi. Bizim toplumumuzda kadınların daha fazla kilo almaya yatkın olması nedeni ile HT şikayetlerinin daha fazla görülmesine sebep olarak düşünülmektedir.

Sigara içiciliği, kadınlarda ve erkeklerde akciğer kanseri ve KAH için önemli bir risk faktörü olarak sayılmaktadır. Sigara kullanımı, kendisinin potens olarak akciğer içinde yapmış olduğu parankim ve damar hasarını gösteren yüzlerce literatürlerde yayını bulunmaktadır (91). Damar yapısında yapmış olduğu hasardan dolayı PE neden olabileceği düşünülmektedir. Sigaranın PE 'ye olan etkisi literatür çalışmalarında gösterilmiştir. Anders G. ve arkadaşlarının PE için risk faktörlerini belirlemek için yapılmış bir prevelans çalışmasında sigaranın PE için anlamlı bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (92). Başka bir çalışmada da diyabet, sigara içmek ve hipertansiyon un PE için major risk faktörü olduğunu göstermiştir (87). Bu nedenle akciğer için PE için bir risk faktörü olarak düşünülmüştür ve çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda hasta grubunda 110 hastadan 74 de sigara içiciliğinin var olduğu tespit ettik ( $p:0.01$ ) geri kalanlarda ise pasif içiciliğinin olduğu kanaati uyanmaktaydı. Sigara içiciliğinin giderek yaş sınırının azalması ve sayının artması nedeni ile ileri dönemlerde yapılacak olan çalışmalar için denek bulmanın zor olmayacağı düşünülmektedir.

SVH ise aslında hem PE nin sonucu hemde nedeni olabilir. PE ile birlikteliği çok yüksek olan DVT varlığında oluşacak olan embolik odaklardan beyine olabilecek bir pıhtı SVH nedeni olabileceği gibi SVH sonrası gelişen immobilizasyon ilerleyen dönemde DVT ye sonrasında PE ye neden olabilir. Bu bakımda SVH için PE önlenabilir bir risk faktörüdür zaten Trejo Gabrielve Galán JM yapmış olduğu çalışmada SVH için PE nin bir önlenabilir risk faktörü olabileceği bildirmiştir (88). Bizim çalışmamızda p:0.018 olarak ölçülmüş ve SVH varlığında 2.3 oranında PE riskini artırdığı gözlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda SVH ile CA birlikteliğininide inceledik. Bu birliktelik için literatüre bakıldığında ise Schwarzbach ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SVH için geleneksel inme mekanizmalarının olmadığı durumda CA varlığının hiperkoagulabiliteye neden olarak inmeye neden olabileceği üzerine çalışma yapmışlar (82). Her ikisinin birlikteliğinde PE gelişme riskinin Odds oranı: 0,324 ve p değeri: 0,058 olarak tespit edildi.

DM, PE nin oluşumundaki en etkin yeri damar yapısındaki yapmış olduğu patolojik olaylar sonrasında gelişen mekanizmaların bir sonucu olarak oluşabilir. Giderek artan kanıtlara göre akut veya kronik hipergliseminin koagülasyon kaskadını aktive ettiği ve oluşan hipofibrin tablosunun PE yi doğurduğunu göstermektedir (111, 112). Tespit edilmiş diabet rahatsızlığımızın dışında bazen bozulmuş glukoz toleransı şeklinde yüksek oranda kan şekerine sahip olabiliriz veya vücüda geçirilmiş cerrahi veya ağrı oluşturabilecek herhangi bir olayda da vücüd stres hormonları devreye girerek kan şekerinin yüksek kalmasını sağlamaktadır. Kısacası fark ederek veya fark etmeyerek kan şekeri regülasyonumuzun bozulması PE için bir risk faktörü oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda p: 0.012 olarak ölçülmüş ve DM varlığının PE oluşma riskini 0.4 oranında artırdığı gözlemledik.

Gebelik ve HRT, ulusal venöz tromboembolizm profilaksi ve tedavi klavuzu 2010 de risk faktörü olarak gösterilmekle beraber gebelik/HRT ilerleyen dönemde hatta gecikmiş gebelik döneminde sirkülasyon tıkanıklığı oluşturan hastalık oluşum risklerinin arttığını gözlenmiştir(84). Özellikle üçüncü trimester ve postpartum altıhafta riskin en fazla olduğu dönemdir (113). HRT ise tedavinin içeriğinde bulunan estrogenin gerek proliferatif etkilerinin yine kan elemanlarının artışı ve ayrıca trigiserid ve kolesterol metabolizmasındaki değişiklikleri ile uzun süreli

estrogen kullanımının tek başına neden olduğu hastalıklar (SVO, Meme CA, KVS gibi) rahatsızlıklar ki WHO'nün 2002 yılında yapmış olduğu bir çalışmada bu hastalıkların oluşma riskleri ortaya konulmuştur (114). Gebelikte ortaya çıkan fizyolojik ve anatomik değişiklikler PE riskini artırmaktadır. Hiperkoagülopati, venöz staz ve venöz kan akımının azalması, inferior vena kava ve pelvik venlere uterus basısı ve immobilitate trombus oluşmasında önemli faktörlerdendir. Gebelikte bazı pıhtılaşma faktörleri artarken (V, VIII, IX, X ve fibrinojen), protein S seviyesi azalmaktadır (114). Yaş > 35, obezite, sezaryenle doğum, şiddetli over hiperstimülasyonu, kalp hastalığı, DM, multiparite ayrıca PE riskini artırmaktadır (115). Takibinin budenli önemli olan bu risk faktörünün primer değilse de sekonder olarak PE için risk faktörü oluşturacağı düşünülmüş ve HRT kullanımında risk faktörü olarak çalışmaya dahil edilmiştir bizim çalışmamızda gebeliğin 0.7 oranında PE riskini artırdığını gözlemledik.

Ayrıca çalışmamızda gebelik ile öksürük semptomu arasında ilişkinin PE' ye olan etkisini de inceledik. Çalışmamızda bu ikili risk analizimizde pozitif çıkan fakat literatürde çok nadir olarak PE için yapılmış bir durum gözlenmiştir. Sadece kuru öksürükle gelen ve ölen bir gebede yapılan otopsi sonrası PE olduğu anlaşılmış (95). Bununla beraber bu iki risk faktörünün gözlendiği her durumda PE için araştırma ve tedavinin yapıldığı yayınlar gözlenmiştir (96,97). Bu nedenle ikili karşılaştırma analiz çalışmamıza dahil etmek istedik. Öksürüğün tek başına Odds oranı:0,516 ve p değeri:0,016 iken gebelik/HRT kullanımının Odds oranı:0,784 ve p değeri: 0,623'dür. Her ikisi birlikteliği ise Odds oranı:4,353 ve p değeri: 0,007 olarak tespit edildi

Cerrahi geçirmiş olmak PE için primer veya sekonder nedenlerle sağlanabilir. Hastanın geniş alan içeren veya büyük bir cerrahi geçirmek hasta için hem hemodinamisini sağlamada zorluk hemde immobilitateye bağlı olarak gelişecek sekonder koagülasyon bozukluklarına bağlı olarak PE geçirme riskini artırmaktadır (111, 112). Ayrıca geçirilmiş cerrahi vücutta stres hormonlarının aktivasyonuna ve hiperglisemik bir tabloya neden olmaktadır. Hiperglisemide daha önceden değindiğimiz yolla PE riskini oluşturmaktadır. Bu risk faktörünün bulunması PE ye yakalanma riskini 0,5 oranında artırdığını çalışmamızda tespit ettik.(p:0,07)



Kanser yakalanmış hastalarda ise gerek yerleşim yeri gerekse kanserin yayılımın izlemiş olduğu yol nedeni ile akciğer ulaşması ve burada oluşacak kitleye veya damar cidarında yapacağı patolojik değişikliklere bağlı olarak PE oluşturma riski mevcuttur. Ayrıca çoğu kanser tedavisi esnasında kullanılan kemoteropatiklerin kuvvetli ilaç olmaları ve her hastada aynı potansiyel etkiye sahip olamamaları nedeni ile kemoteropatiklerinde gerek potensleri nedeni ile gerekse kullanım sürelerince hastaların immobilizasyonuna neden olduklarından dolayı emboli için risk faktörü olacağı düşünülmüştür. Bununla beraber bazı çalışmalarda özellikle rekurren PE de kanserin risk faktörü olarak gösteren çalışmalar literatürlerde mevcuttur (94). Ayrıca kanser hastaların tedavileri esnasında tümör lizis sendromu gibi gelişecek tedavi komplikasyonlarına sekonder olarakta PE oluşturma riskleri mevcuttur. Hem kendisinin hemde tedavisinin her aşamasında PE riski olan bu risk faktörünün bizim çalışmamızdaki hasta grupları üzerindeki bulunmasının kanser hastalığının bulunmamasına oranının PE oluşma riskini 0,9 kat daha fazla oranda olduğunu tespit ettik.

KOAH hastalarında PE gelişiminin nasıl olduğunu gösteren bir çalışma yoktur. Fakat KOAH atak esnasında gelişen tüm klinik tablodaki semptomlar PE ile benzerlik göstermektedir. KOAH'ın acil servislere başvuru şekli genelde nefes darlığı ve göğüs ağrısı şeklinde olmaktadır. Hastaların sık atağa girmesi ve hastanın PE kliğindeki nefes darlığı ile bire bir uyuşması nedeni ile ilk planda PE tanısını zorlaştırmaktadır. KOAH hastalarının tedavisindeki izlenecek yolun belirleyicisi olan kan gazının sonuçları PE için kuşkulamasında ilk basamak olmalıdır. Kan gazında gözlenen hipoksik hipokarbik alkoloz tablosunun KOAH alevlenmeden çok PE lehine düşünülmelidir. Ayrıca dispnenin başlacının hızlı ve progresif seyretmeside PE lehine düşünülmelidir. KOAH atak hastalarında PE kliniğinin gizlenebileceği düşünülerek KOAH atakla gelen hastalarda PE olma olasılığını araştıran yayınlar literatürde mevcut olup son yapılan çalışmalarda bu oran %9 olarak tespit edilmiştir (79). Yine Chen WJ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da koah varlığında PE oluşma riskinin yüksek olduğunu gösteren bir Kohort çalışması gözlenmektedir (89). Bizim çalışmamızda KOAH tek başına PE oluşma riskini 0.5 oranında artırmakta olduğunu tespit ettik.

KKY'de PE oluşma temel sebep vucudta biriken artmış sıvı miktarının hemodülüsyona bağlı olarak koagulasyon kaskadındaki faktörlerin yetersizliğine neden olması ve dolaylı olarak PE oluşturmasıdır. Ayrıca periferde biriken sıvının yapmış olduğu basıda DVT oluşumu için bir risk faktörüdür. Bununla beraber literatürde KKY ile ilgili olarak yapılan bazı çalışmalarda PE için risk faktörü olduğunu gösteren ve KKY varlığından PE riskinin arttığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (92, 94). Bizim çalışmamızda da hastalarda KKY bulunması 1.4 oranında riski artırdığını tespit ettik.

Kan kolesterol düzeyi karaciğer detoksifikasyon miktarının üzerine çıktığı durumlarda ilk olarak damar intima tabakasında birikmeye başlar. Zamanla artan bu birikim damar iç yüzeyinde daralmaya ve kan akımında artış ve kan şekilli elemanlarının daralan lümen içinde sıkışıp parçalanmasına ayrıca bu biriken kolesterolün artan basınç ve akım hızına karşı koyamayarak burdan koparak kan içerisinde ilerlemesine ve yine bu kopan parçanın akciğere ulaşması durumunda PE'ye neden olabileceği çeşitli yayınlarda bulunmaktadır (119). Ayrıca Anders G. Holst ve arkadaşlarının PE için risk faktörlerini belirlemek için yapılmış bir prevelans çalışmasında obezitenin PE için anlamlı bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (92). Ülkemizde artan obezite hastalarının ve bu obezitenin çağımız hastalığı durumuna gelirken artan hasta sayısının bu risk faktörünün önemini artırdığını düşünülerek çalışmamıza dahil ettik. Bizim çalışmamızda bu risk faktörünün hiperkolesterolü olan hasta ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (p=0.408).

Hemoptizi ve hipertansiyon, bu iki birliktelik için literatürlere bakıldığında PE için yapılmış olan tüm çalışmalarda sebepleri arasında bu iki semptom için de ayrı ayrı yüksek çıkmış fakat ikisinin bir arada çalışıldığı risk analizi mevcut değil. Du JF ve ark. yaptığı çalışmada ilk 20 yaşta PE gelişmesi altında yatan nedenler incelendiğinde hemoptizinin %52.1 oranında olduğunu tespit etmişler (99), Diall I ve ark. nin PE nin belirti ve bulgularını tespit için yapmış oldukları çalışmada hipertansiyon %50 ve hemoptiziyi %43 olarak tespit etmişler (100) ve Zhang NF ve ark. 'nin PE'nin nedenleri üzerine yapılmış çalışmasında ise hipertansiyonu en sık ölümler nedenleri arasında %21.5 ile 3. sırada göstermiş aynı çalışmada hemoptizi

%15.3 olarak tespit edilmiştir (101). Bizim çalışmamızda da hemoptizinin tek başına Odds oranı:0,802 ve p değeri:0,508 iken hipertansiyonun ODDS oranı:0,507 ve p değeri: 0,014 olarak tespit edildi. Her ikisi birlikteliği PE görülme Odds oranı:0,417 ve p değeri: 0,006 olarak tespit edildi.

D-dimer ve INR gibi laboratuvar parametreleride PE tanısı koymada yardımına başvurduğumuz parametrelerdendir bazı literatür çalışmalarında özellikle INR PE tanısı koymada yönlendirme yapabileceği konusunda çalışmalar bulunmaktadır. Ho ve ark. 4 hastane ve 986 hasta üzerinede yaptığı çalışmada koagulopatinin gerek PE varlığında ve yokluğunda tanı koymada veya ekarte etmede yeterli olamayacağı belirtilmiş (102). Bizim çalışmamızda da ikili karşılaştırma yaptığımız d-dimer ve INR parametrelerinin oranı yüksek bulunmuştur.

Troponin pozitifliği, D-dimer pozitifliği, Kan gazı birlikteliği için, literatüre bakıldığında Meyer ve ark. nın yapmış olduğu PE de D-dimerin çalışma şekline ve özgünlüğünün düşük olmasına ve bu tanı için yardımcı parametler olan troponin ve kan gazı gibi parametrelerle desteklenmesi gerekliliğine vurgu yapılmıştır (103). Bizim çalışmamızda da üçü bir arada olduğunda p değeri: 0,004'dür Odds oranı:1,252 olarak tespit edildi. PE için üç risk faktörü birlikteliği anlamlı bulunmuştur.

Yine D-dimer, troponin ve doppler birlikteliğinde çalışmamızda anlamlı bulunmuştur ve literatürde ise Goggsve ark. yapmış olduğu çalışmada PE tanısında BT anjiyografi ile laboratuvar testlerin karşılaştırılması kullanılmış burada görüntüleme tekniklerinde EKO değerlendirilmiş bizim çalışmamızda ise doppler değerlendirilmesi alınmıştır (104).

Bizim çalışmamızdaki temel laboratuvar parametrelerinden Doppler, EKO ve kan gazı birlikteliğinde de anlamlı sonuçlar tespit ettik. Literatürde bu birliktelik hiç değerlendirilmemiş olsada Costantini ve ark nın çalışmasında EKG, EKOve kan gazı birlikteliğine vurgu yapılmıştır (105). Üçü bir arada olduğunda p değeri: 0,001'dür Odds oranı:1,315 olarak tespit edildi. PE için üç risk faktörü birlikteliği anlamlı bulunmuştur.

Bir diğerk üçlü analizimiz ise protein C,protein S ve D-dimer birlikteliği üzerine oldu. Literatürde Bergrem ve ark. nın yapmış olduğu gebeliğe bağlı DVT ve hemostatik belirteçler üzerine yapılmış olan toplum kökenli bir vaka kontrol çalışmasında, protein S düşüklüğu anlamlı bulunmuştur (106). Bir başka çalışmada PE'de rekurrenslerin nedenleri arasında risk faktörleri içinde bu üçlü parametreye değinilmiştir (107). Üçü bir arada olduğunda PE gelişme olasılığının p değeri: 0,01'olarak anlamlı olan bir değeri tespit edildi.

Fibrinojen, pro-BNP, troponin birlikteliği çalışmamız içinde anlamlı bulunmuştur. Literatürde üçünün birlikteliği gözlenmemektedir. Lippive ark. bir vakada D-dimer, troponin ve BNP nin PE için bakılacağını ifade etmiştir (108). Planquette ve ark çalışmasında ise kardiyak bio belirteç olarak troponin ve BNP nin prognostik değeri olduğu ve PE nin risk miktarını belirlemede etkili olduğunu göstermişlerdir (109). Kline ve ark. bir kaç biyobelirteci bir arada çalışmış ve artan troponin ve BNP düzeyinin PE nin prognozunu etkilediğini ve mortalite üzerine etkili olduğunu tespit etmişlerdir (110) . Üçünün bir arada olduğunda PE gelişme olasılığının p değeri: 0,02 olarak tespit edildi.

Çalışmamıza dahil etmiş olduğumuz semptomların tamamını acil servise başvuran sıklıkla dile getirilen şikayetler üzerinden derleyerek oluşturduğumuz en sık izlenen ilk beş parametreyi (göğüs ağrısı, terleme, öksürük, senkop ve hemoptizi)'yi çalışmaya dahil ettik. İncelediğimiz semptomlardan hemoptizi ve senkopun ayrı ayrı varlıklarında PE ile ilişki olamayacağı buna karşın diğerk üç semptom olan göğüs ağrısı, terleme, öksürüğün PE ilişkili olabileceğini tespit ettik.

## 5. SONUÇ

Yaptığımız çalışmayla toplumumuza görülme sıklığı yüksek, tedavisiz kaldığında mortal seyreden ve ekonomik açıdanda anlamlı olan PE için etkili olan risk faktörlerini ve bu risk faktörlerinin birlikteliğinde gelişen risk artış yüzdelerini ortaya koymuş olduk. Çalışmamıza göre PE riskini en fazla artıran KAH olarak tespit edildi. Diğer risk fatörlerinden de DM ve sigara içiciliğinin birlikteliği en çok riski artıran durum olarak tespit edildi. PE oluşumda etkili olduğu düşünülen protein C gibi risk faktörlerinin de anlamlı olmadığı tespit edildi.Örnekleme büyüklüğü artırılarak bu risk faktörlerinin tekrar değerlendirilmesi daha doğru sonuçlar elde etmemizi sağlayabilir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. *Arch Intern Med* 1997;157: 1665-1670
2. Franks AL, Atrash HK, Lawson HW et al. Obstetrical pulmonary embolism mortality, United States, 1970-85. *Am J Publ Health*. 1990; 80: 720-2.
3. Akut Pulmoner Embolide Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Türk Kardiyol Dern Arfl Suppl 3, 2008
4. Tanrıverdi M. H, Abakay A. Akut pulmoner emboli, *Göztepe Tıp Dergisi* 27(1):30-36, 2012
5. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(Supp 1):22-30.
6. Stein PD, kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, *Am J Cardiol* 2004;93:1197-1199
7. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol*. 2005;95:1525-1526
8. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc*. 1975;17: 259-270
9. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000;83:657-660
10. Karwinski b, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol*. 1989;42:135-139.
11. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism. *Lancet*. 1999;353:1386-1389
12. Virchow R. W Untersuchungen uber die verstopfung de Lungenarterien und ihre Folge, *Beitrage exp Path u Physiol*. 1846;2:21-43
13. Becattini C, Agnelli G et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;26:77-83.
14. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events. *Lancet*. 2007;370:1773-1779

15. Wood KE. Major pulmonary embolism. *Chest*. 2002;121:877-905
16. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1969;2:230–232
17. Carson JL, Kelley MA et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240–1245
18. Hume M, TD, Sevitt S, Thomas DP. *Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism*. Harvard Medical Press 1970. P 206–207
19. Emerson PA, Marks P, et al. Preventing VTE after MI: effect of low-dose heparin or smoking. *BMJ* 1977; 1: 18-20.
20. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2007;147:766–774
21. Warlow C, Beattie AG, Kenmure AC, et al. A double-blind trial of low doses of subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after MI. *Lancet* 1973; 2: 934-6
22. Kierkegaard A, Norgren L, Olsson CG, et al. Incidence of DVT in bedridden non-surgical patients. *Acta Med Scand* 1987; 222: 409-14
23. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2006;129:192–197
24. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28:288–294
25. Özlü T, Alataş F, Arseven O, et al. *Turkish thoracic journal*. 2009; 10: 7
26. Morpurgo M, Marzagalli M. Death in pulmonary embolism. *Marcel Dekker*, 1994; 107–114.
27. Donati MB. Cancer and thrombosis. *Haemostasis* 1994;24:128-31
28. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715-22
29. Tapson VF. Acute pulmonary embolism *N Engl J Med* 2008; 358:1037
30. 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. *N Engl J Med* 1986;315:1109–1114

31. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology*. 1996;200:699-706
32. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis; *Radiology* 2001;219:629-636
33. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. *Chest* 2000;118:33–38.
34. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996;109:78–81
35. Rodger M, Makropoulos D et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2000;86: 807–9
36. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005;25:843–848
37. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2000;83:416–420.
38. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department. *Ann Intern Med* 2006;144:165–171
39. van Belle A, Buller HR et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172–179.
40. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006;144:812–821
41. Rodger MA, Maser E, Stiell I, Howley HE, Wells PS. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2005;116:101–107



42. Runyon MS, Webb WB, Jones AE, Kline JA. Comparison of the unstructured clinician estimate of pretest probability for pulmonary embolism to the Canadian score and the Charlotte rule. *Acad Emerg Med* 2005;12:587–593
43. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. (2008) 29, 2276-231
44. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol* 2004;40:580-94
45. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162: 747-56
46. Stein PD, Hull RD et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2004;140:589–602.
47. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2007;5:296–3
48. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;109:357–361
49. Kruijff MJ, Leclercq MG, van der Heul C, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. *Ann Intern Med* 2003;138: 941-51.
50. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no preexisting cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100:598-603.
51. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 864-71
52. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947-52

53. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2007; 116: 427-33
54. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003; 107: 2545-7
55. Logeart D, Lecuyer L, Thabut G, et al. Biomarker-based strategy for screening right ventricular dysfunction in patients with non-massive pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 2007; 33: 286-92
56. Cavallazi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: *Intensive Care Medicine* 2008; 34: 2147-56
57. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Br Med J* 2005;**331**:259.
58. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-9
59. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multi- detector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-27
60. Ferretti GR, Bosson JL, Buffaz PD et al.: Acute pulmonary embolism: Role of helical CT in 164 patients with intermediate probability at ventilation-perfusion scintigraphy and normal results at duplex US of the legs, *Radiology* 1997; 205: 453-458
61. Wolfe MW, Skibo LK, Goldhaber SZ. Pulmonary embolic disease: diagnosis, pathophysiologic aspects, and treatment with thrombolytic therapy. *Curr Probl Cardiol* 1993;18:587-633
62. Lensing AWA, Büller HR. Objective tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Hull RD, Pineo GF (eds). *Disorders of thrombosis*. Philadelphia: Saunders, 1996; p: 239-57
63. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, et al. Acute pulmonary embolism diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999; 210:353-9.
64. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891-9

65. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135: 98
66. Anderson DR, Wells PS, Kovacs M, et al. Use of spiral computerized tomography (CT) to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department (abstract). *Thromb Haemost* 2001;7:156
67. Prewitt RM. Hemodynamic management in pulmonary embolism and acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med* 1990;18: 61–69.
68. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, et al. Biomarker based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005; 26: 2166-72
69. Scridon T, Scridon C, Skali H, et al. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005; 96: 303
70. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 163-696.
71. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2008; 133: 454-545
72. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism. *Lancet* 1993;341:507-511.
73. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation* 1973; 47:1-108
74. Lindbald B, Stemby NH, Berquivist D. Incidence of VTE verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991; 302: 709-11
75. Meneveau N, Seronde MF, blonde MC, Legalery P, Didier-Petit k, briand F. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;129:1043-1050

76. Ly b, Arnesen H, Eie H, Hol R.A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand* 1978;203:465-470.
77. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ.Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;80:184-188.
78. Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant treatment of pulmonary embolism: a case controlled study. *Lancet* 1960;1:1309–1312.
79. Yıldız H. Ekin S. AşkerS. Özbay B. Sertoğullarından B. *Van Tıp Dergisi*: 2014; 21: 206-209,
80. Emren SV, Arıkan ME, Senöz O, Varış E, Akan E.Acute pulmonary embolism mimicking inferior myocardial infarction.*Turk Kardiyol Dern Ars.* 2014; 42:290-3.
81. Struhal W, Mišmaš A, Kirchmayr M, Bartl S, Javor A, Vosko MR, Ransmayr G .Onset of sweating depends on the type of reflex syncope.*Auton Neurosci.* 2014 ;184:73-6.
82. Schwarzbach CJ, Schaefer A, Ebert A, Held V, Bolognese M, Kablau M, Hennerici MG, Fatar M Stroke and cancer: the importance of cancer-associated hypercoagulation as a possible stroke etiology *Stroke.* 2012; 43: 3029.
83. Bleau N ,Patenaude V, Abenhaim HARisk of Venous Thromboembolic Events in Pregnant Patients With Autoimmune Diseases: *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014 ;7.
84. Salonen Ros H, Lichtenstein P, Bellocco R, Petersson G, Cnattingius S Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium.*Epidemiology.* 2001 Jul;12(4):456-60.
85. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women.*JAMA.* 1997 Feb 26; 277:642-5.

86. 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. *Arch Intern Med.* 2002;162(10):1182-9.
87. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun 29;56(1):1-7.
88. Trejo Gabriel y Galán JM [Treatment of medical complications: hypertension/hypotension, hyperglycemia, hyperthermia, hypoxia, cardiac complications and pulmonary embolism]. *Neurologia.* 1995 ; 2:16-22.
89. Chen WJ, Lin CC, Lin CY, Chang YJ, Sung FC, Kao CH, Yeh JJ Pulmonary embolism in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2014;11(4):438-43.
90. Torun E., Bayram F. Endothelium as an endocrine organ and role of endothelin in hypertension. *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)* 26 (3) 126-131, 2004
91. Akkoçlu A, Öztürk C. Akciğer Kanseri, Multidisipliner Yaklaşım. *Toraks Kitapları No: I Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 1999, 238s*
92. Holst AG, Jensen G, Prescott E Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2010; 121(17):1896-903.
93. Haskins IN, Amdur R, Sarani B, Vaziri K congestive heart failure is a risk factor for venous thromboembolism in bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2014: 12:20
94. Petrovic T, Koller T, Stvrtinova V, Payer J Cancer as a risk factor for residual pulmonary embolism. *Int Angiol.* 2012 ; 31(3):283-8.
95. Monreal M, Muñoz-Torrero JF, Naraine VS, Jiménez D, Soler S, Rabuñal R, Gallego P; RIETE Investigators. Pulmonary embolism in patients with chronic

- obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. *Am J Med.* 2006; 119:851-8.
96. Delmis J, Pfeifer D, Ivanisevic M, Forko JI, Hlupic L Sudden death from trophoblastic embolism in pregnancy *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000; 92:225-7
  97. Kudo S, Yanagi F, Kozuma S, Goto S, Nagata C [Tuberculosis detected after emergency cesarean section] *Masui.* 2002;51(8): 924-6
  98. Ranmali Waduge, G.N. Malavige, M. Pradeepan, Chandrika N. Wijeyaratne Sirimali Fernando b, Suranjith L. Seneviratne c,\* Dengue infections during pregnancy: A case series from Sri Lanka and review of the literature *Journal of Clinical Virology* 2006; 37:27–33
  99. Du JF, Lei YH, Yang G, Meng QY, Shen H. Analysis of the occurrence of pulmonary embolism in 20 years in single medical center *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2011;23(5):309-12.
  100. Diall I, Coulibaly S, Minta I, Ba H, Diakite M, Sidibe N, Sangare I, Diakite S, Sanogo K, Diallo B. Causes, signs and outcome of 30 patients with pulmonary embolus *Mali Med.* 2011;26(1):3-6
  101. Zhang NF, Zhou YM, Yang XY, Tang CL, Wu H, Zhong NS Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary embolism in different age groups *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2010; 33:436-40
  102. Ho KM, Tan JA. Can the presence of significant coagulopathy be useful to exclude symptomatic acute pulmonary embolism? *Anaesth Intensive Care.* 2013;41(3):322-7.
  103. Meyer G, Roy PM, Sors H, Sanchez O. Laboratory tests in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respiration.* 2003;70(2):125-32.
  104. Goggs R, Chan DL, Benigni L, Hirst C, Kellett-Gregory L, Fuentes VL. Comparison of computed tomography pulmonary angiography and point-of-

- care tests for pulmonary thromboembolism diagnosis in dogs. *J Small Anim Pract.* 2014;55(4):190-7.
105. Costantini M, Bossone E, Renna R, Sticchi G, Licci E, De Fabrizio G, Li Bergolis M, Codega S, Tarantino F, Mazza A, Distant A. Electrocardiographic features in critical pulmonary embolism. Results from baseline and continuous electrocardiographic monitoring. *Ital Heart J.* 2004;5(3):214-6.
  106. Bergrem A, Dahm AE, Jacobsen AF, Sandvik L, Sandset PM. Differential haemostatic risk factors for pregnancy-related deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2012;108(6):1165-71.
  107. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol.* 2012;87 Suppl 1:S63-7.
  108. Lippi G, Bellini C, Giuliotti S, Sandei F, Meschi T, Borghi L, Cervellin GB-type natriuretic peptide may be unsuitable for diagnosing central acute pulmonary embolism. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2014;56(4):253-4.
  109. Planquette B, Belmont L, Meyer G, Sanchez O. [Update on diagnosis and treatment of high-risk pulmonary embolism]. *Rev Mal Respir.* 2011;28(6):778-89.
  110. Kline JA, Zeitouni R, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Comparison of 8 biomarkers for prediction of right ventricular hypokinesia 6 months after submassive pulmonary embolism. *Am Heart J.* 2008;156(2):308-14.
  111. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007; 262: 157–172.
  112. Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH, Holleman F, Meijers JC, Hoekstra JB. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1663–1669.
  113. Özsu S, Uzun O. Gebelerde pulmoner tromboembolinin tanı ve tedavisi için • 10.5578/tt.6342 *Tuberk Toraks* 2015;63(2):132-139
  114. Pabinger I, Grafenhofer H. Thrombosis during pregnancy: risk factors, diagnosis and treatment. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:322-4.

115. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:233.e1-7.
116. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl. 1):I9-16.
117. Samuel Z. Goldhaber. Risk Factors for Venous Thromboembolism, *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 56; 3
118. Adam Torbicki et al. Akut Pulmoner Embolide Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *European Heart Journal* (2008) 29, 2276-2315; 6
119. Kaşıkçıoğlu H, Çam N. Kolesterol embolizasyon sendromu. *Türk kardiyol dern. arşivi*. 2002; 30: 647-651