



**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT PULMONER EMBOLİ TANISI ALAN HASTALARDA  
BASİTLEŞTİRİLMİŞ PULMONER EMBOLİ AĞIRLIK İNDEKSİ'NİN (SPESİ)  
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER İLE KOMBİNE KULLANIMININ OTUZ  
(30) GÜNLÜK MORTALİTEDE PROGNOSTİK DEĞERİ**

**DR.ABDURRAHMAN KOÇ**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2021**





**T.C.**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT PULMONER EMBOLİ TANISI ALAN HASTALARDA  
BASİTLEŞTİRİLMİŞ PULMONER EMBOLİ AĞIRLIK İNDEKSİ'NİN (SPESİ)  
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER İLE KOMBİNE KULLANIMININ OTUZ  
(30) GÜNLÜK MORTALİTEDE PROGNOSTİK DEĞERİ**

**DR.ABDURRAHMAN KOÇ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: DR. ÖĞR. ÜYESİ HÜLYA VATANSEV**

**KONYA, 2021**

## TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşmasında büyük katkıları olan tez danışmanım Dr. Öğr.Üyesi Hülya Vatansev başta olmak üzere mesleğimde bana yol gösteren Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nın birbirinden kıymetli tüm öğretim üyelerine,

Asistanlık eğitimim boyunca klinikte yaşadığımız zorlukları beraber aştığımız, beraber çalışmaktan keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma ve güzel bir çalışma ortamında hekimlik yapmama katkısı olan tüm hemşire, hasta bakıcı ve sekreter arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren, koşulsuz desteğini ve sevgisini hiç esirgemeyen canım anneme ve mesleğimde örnek aldığım canım babama, sevgili ablalarım ve kız kardeşime,

Zor ve yoğun dönemlerden geçerken hep yanımda olup beni destekleyen, bu hayatta yaşayabileceğim en güzel duyguyu bana tattıran biricik eşim Elif'e ve aslan oğlum Hasan Kerem'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr.Abdurrahman Koç**

## ÖZET

### AKUT PULMONER EMBOLİ TANISI ALAN HASTALARDA BASİTLEŞTİRİLMİŞ PULMONER EMBOLİ AĞIRLIK İNDEKSİ'NİN (SPESI) BİYOKİMYASAL PARAMETRELER İLE KOMBİNE KULLANIMININ OTUZ (30) GÜNLÜK MORTALİTEDE PROGNOSTİK DEĞERİ

**Dr. Abdurrahman KOÇ, Uzmanlık Tezi, KONYA, 2021**

**AMAÇ:**Pulmoner emboli tedavi edilmemesi halinde mortalite oranları %20-25 civarında görülmekte iken, tedavi edilen vakalarda mortalite %2-8'e kadar düşmektedir.Basitleştirilmiş pesi skoru, akut pulmoner emboli hastalarında 30 günlük mortalite riskini belirlemeyi amaçlar. Çalışmamızda akut pulmoner emboli tanısı konulan hastaların biyokimyasal belirteçlerinin mortaliteyi öngörebilmelerini tespit etmeye çalıştık.

**YÖNTEM:**Bu çalışma 01 Mayıs 2020 - 26 Mayıs 2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesine acil servis ve göğüs hastalıkları polikliniklerine başvuran ve bu hastalardan akut pulmoner emboli tanısı bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi ile kesinleşmiş hasta grubunu kapsamaktadır.Çalışmaya alınan APE hastalarının tanısı bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi ile en az bir subsegmenter tutulum tespit edilerek doğrulanmıştır. Çalışmada hastalar tanı aldıktan sonra düşük (sPESI=0) ve yüksek riskli (sPESI≥1) olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik verileri analiz edildikten sonra başta pro-BNP değerleri olmak üzere mortaliteye etkisi olabileceği düşünülen parametreler bu iki grupta karşılaştırıldı. Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi.

**BULGULAR:**Çalışmaya alınan 87 hastanın 37'si (%42,5) erkek, 50'si (%57,5) kadındı ve yaş ortalaması 64,95±15.06 saptandı. sPESI risk sınıflamasına göre düşük riskli (sPESI=0) grupta 44 (%50,6), yüksek riskli (sPESI≥1) grupta43 (%49,4) hasta bulunmaktaydı. Otuz günlük takip sonunda çalışmaya alınan 87 hastanın 76'sı (%87,4) sağ, 11 (%12,6) hasta vefat etmiştir. 25 (%28,7) hastada eşlik eden DVT saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların eşlik eden hastalıklarına bakıldığında malignite 21(%24,1) hastada, kronik akciğer hastalığı 11 (%12,6) hastada, kronik kalp hastalığı 32(%36,8) hastada, diyabet 17 (%19,5) hastada saptanmıştır.

Pro-BNP düşük riskli grupta 372 (70,5 –1692), yüksek riskli grupta 1029 (313,5 – 5789) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,027). Pro-BNP sağ kalan grupta 526 (114,25-1690), vefat eden grupta 7194(2790,50-11214,25) olarak hesaplandı, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001).

**SONUÇ:**Prognoz üzerine yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızla benzer olarak bir aylık dönemde eksitus olan hastalarda pro-BNP değerleri sağ kalan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir. Bizim çalışmamızda duyarlılık ve özgüllük değerleri düşük olduğu için klinik olarak kullanılabilir bir cut-off değeri belirlenemedi. Buna rağmen yüksek pro-BNP değerlerine sahip hastalarda 30 günlük mortalitenin yüksek olduğu söylenebilir ve tanı sonrasında sPESI değerlendirmesi sonucu yüksek riskli grupta olan hastaların pro-BNP değerleri yüksek saptanması halinde takiplerinin daha yakından ve dikkatli yapılması, gerektiğinde bu hasta grubunda yatış sürelerinin daha uzun tutulabileceğini düşünmekteyiz.

**ANAHTAR KELİMELER:**Akut pulmoner emboli, prognoz, mortalite

## ABSTRACT

### PROGNOSTIC VALUE OF THE COMBINED USE OF SIMPLIFIED PULMONARY EMBOLISM SEVERITY INDEX (SPESI) WITH BIOCHEMICAL PARAMETERS IN THIRTY (30) DAYS MORTALITY IN PATIENTS DIAGNOSED WITH ACUTE PULMONARY EMBOLISM

Dr. Abdurrahman KOÇ, Specialty Thesis, KONYA, 2021

**OBJECTIVE:** If pulmonary embolism is not treated, mortality rates are around 20-25%, while mortality decreases to 2-8% in treated cases. The simplified pesi score aims to determine the 30-day risk of mortality in patients with acute pulmonary embolism. In our study, we tried to determine whether the biochemical markers of patients diagnosed with acute pulmonary embolism could predict mortality.

**MATERIALS AND METHODS:** This study includes a group of patients who applied to the emergency department and chest diseases outpatient clinics of Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty between 01 May 2020 and 26 May 2021, and the diagnosis of acute pulmonary embolism was confirmed by computed tomography pulmonary angiography. The diagnosis of APE patients included in the study was confirmed by detecting at least one subsegmental involvement by computed tomography (CT) angiography. In the study, patients were divided into two groups as low (sPESI=0) and high risk (sPESI $\geq$ 1) after diagnosis. After analyzing the demographic data of the patients, the parameters thought to have an effect on mortality, especially pro-BNP values, were compared in these two groups. The data obtained as a result of the research were analyzed in computer environment with the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 package program.

**FINDINGS:** Of the 87 patients included in the study, 37 (42.5%) were male, 50 (57.5%) were female, and the mean age was 64.95 $\pm$ 15.06 years. According to the sPESI risk classification, there were 44 (50.6%) patients in the low-risk (sPESI=0) group and 43 (49.4%) patients in the high-risk (sPESI $\geq$ 1) group. At the end of the 30-day follow-up, 76 (87.4%) of the 87 patients included in the study were alive and 11 (12.6%) patients died. Concomitant DVT was detected in 25 (28.7%) patients.

Considering the comorbidities of the patients included in the study, malignancy was found in 21 (24.1%) patients, chronic lung disease in 11 (12.6%) patients, chronic heart disease in 32 (36.8%) patients, and diabetes in 17 (19.5%) patients. detected. Pro-BNP was calculated as 372 (70.5 –1692) in the low-risk group and 1029 (313.5 – 5789) in the high-risk group and was found to be statistically significant ( $p=0.027$ ). Pro-BNP was calculated as 526 (114.25-1690) in the surviving group and 7194 (2790.50-11214.25) in the deceased group, statistically significant ( $p=0.001$ ).

**RESULTS:** In studies on prognosis, similar to our study, pro-BNP values in patients who died in the one-month period were statistically significantly higher than the survivors group. In our study, a clinically usable cut-off value could not be determined because of the low sensitivity and specificity values. Despite this, it can be said that the 30-day mortality is high in patients with high pro-BNP values, and we think that if the pro-BNP values of the patients in the high-risk group are found to be high as a result of the sPESI evaluation after diagnosis, the follow-up should be done more closely and carefully, and the length of stay in this patient group can be kept longer if necessary.

**KEYWORDS:** acute pulmonary embolism, prognosis, mortality

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
RESİM VE ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pulmoner Tromboemboli Tanımı	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Mortalite	5
2.4. Patogenez	5
2.5. Risk Faktörleri	6
2.6. Klinik	9
2.6.1. Semptom ve Bulgular	9
2.6.2. Klinik Olasılık Skorlamaları	11
2.7. Tanı	14
2.7.1. Tanı Testleri	15
2.8. Risk Değerlendirmesi ve Prognostik Sınıflama	26
2.9. Tanı ve Tedavi Algoritmaları	33
2.10. Tedavi	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
7. KAYNAKLAR	63

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

PTE: Pulmoner tromboemboli

APE: Akut pulmoner emboli

DVT: Derin ven trombozu

BT: Bilgisayarlı tomografi

PE: Pulmoner emboli

VTE: Venöz tromboembolizm

PVD: pulmoner vasküler direnç

AC: Akciğer

HT: Hipertansiyon

Mİ: Miyokard infarktüsü

EKG: Elektrokardiyogram

PERC: Pulmoner emboli dışlama kriterleri

AKG: Arter kan gazı

RVD: Sağ ventrikül disfonksiyonu

BNP: Brain natriüretik peptid

NTproBNP: N-terminal probrain natriüretik peptid

V/Q: Ventilasyon/perfüzyon

PIOPED: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis

USG: Ultrasonografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

EKO: Ekokardiyografi

PAB: Pulmonar arter basıncı

PHT: Pulmonar hipertansiyon

PESI: Pulmoner emboli ciddiyet indeksi

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

İV: İntravenöz

UFH: Unfraksiyone heparin

SK: Subkutan

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin,

rtPA: Rekombinant doku plasminojen aktivatörü

aPTZ: Aktive protrombin zamanı

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

AKS: Akut koroner sendrom

SPSS: Statisticak Package for Social Sciences

Hg: Hemogram

PLT: Platelet

NLR:Nötrofil Lenfosit Ratio

PLR:Platalet Lenfosit Ratio

KAH: Koroner arter hastalığı

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

SVO: Serebrovasküler olay

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

DM: Diyabetes mellitus

Ark: Arkadaşları

## TABLULAR DİZİNİ

**Tablo 1.** Venöz Tromboembolizm Risk Faktörleri

**Tablo 2.** Pulmoner Tromboembolizmde Semptom ve Klinik Bulgular

**Tablo 3.** Wells (Kanada) Skorlama Sistemi ESC, Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Yönetim Rehberi, 2014

**Tablo 4.** Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması ESC, Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Yönetim Rehberi, 2014

**Tablo 5.** Pulmoner Emboli Tanısı Alan ve Almayan Hastalarda Semptom ve Bulguların Kıyaslanması

**Tablo 6.** PTE'li Olgularda Akciğer Grafisi Bulguları

**Tablo 7.** PTE'li Olgularda Saptanabilecek EKG Bulguları

**Tablo 8.** Hemodinamisi Stabil PTE Olgularında Kullanılan Prognostik Faktörler

**Tablo 9.** Orijinal Ve Basitleştirilmiş Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi

**Tablo 10.** APE'li Hastalarda Erken Mortalite Riskine Göre Sınıflama

**Tablo 11.** Hestia Kriterleri

**Tablo 12.** Akut PE Tedavisi

**Tablo 13.** Masif PTE'de trombolitik tedavi

**Tablo 14.** Trombolitik tedavinin kontraendikasyonları

**Tablo 15.** Pulmoner Emboli Saptanan Hastaların Cinsiyet, S-Pesi, Dvt, 30 Günlük Sağkalım Ve Eşlik Eden Hastalıklara Göre Dağılımı

**Tablo 16.** Pulmoner Emboli Saptanan Hastaların Yaş ve BMI Dağılımı

**Tablo 17.** Hastaların S-Pesi Risk Sınıflamasına Göre Yaş Dağılımı

**Tablo 18.** Hastaların S-Pesi Risk Sınıflamasına Göre Hastaların D-Dimer, Pro-Bnp, Laktat, Troponin, NLR, PLR Değerlerinin Dağılımı

**Tablo 19.** Sağkalıma Göre Hastaların Yaş, BMI, D-Dimer, Pro-Bnp, Laktat, Troponin, NLR, PLR Değerlerinin Dağılımı

## RESİM VE ŞEKİLLER DİZİNİ

**Resim 1.** Pulmoner embolizme bağlı gelişen bilateral plate atelektaziler ve sol diyafragmada yükselme.

**Resim 2.** Masif PE'ye bağlı olarak EKO'da sağ atrium ve sağ ventrikülde belirgin genişleme.

**Resim 3.** BT anjiyografide bilateral ana pulmoner arterlerde trombüse bağlı dolum defektleri

**Şekil 1.** PTE Kuşkusunda BT Öncelikli Tanısal Yaklaşım.

**Şekil 2.** PTE Kuşkusunda V/Q Öncelikli Tanısal Yaklaşım.

**Şekil 3.** Masif PTE Kuşkusunda Tanı Ve Tedavi Algoritması

**Şekil 4.** Risk Değerlendirmesine Göre, Önerilen Tedavi Stratejisi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner emboli, miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olaydan sonra en sık görülen üçüncü kardiyovasküler hastalıktır(1). Pulmoner emboli tedavi edilmemesi halinde mortalite oranları %20-25 civarında görülmekte iken, tedavi edilen vakalarda mortalite %2-8'e kadar düşmektedir. Eşlik eden kronik kardiyopulmoner hastalık, kanser ve ileri yaş yüksek mortalite ile yakından ilişkilidir(2-6).

Akut semptomatik pulmoner emboli (PE) hastalarının değerlendirilmesi ve yönetiminde; prognostik bilgiler, artan bakım ihtiyacı, yoğun bakım ünitesine kabul veya trombolitik tedavinin uygulanması gibi terapötik karar vermede rehberlik etmeye yardımcı olur. Kesin ve objektif prognoz modelleri, klinisyenlerin akut semptomatik pulmoner embolisi olan hastalar için hastaneden erken taburculuk veya ayaktan tedavinin uygunluğunu belirlemelerine yardımcı olabilir(7).

Tanı konulduktan sonra pulmoner emboli hastalarında erken mortaliteyi göstermesi için hastaların yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak gruplara ayrılması, prognoz öngörmek ve uygun tedavi seçeneklerinin (antikoagülan / trombolitik) belirlenmesi açısından önemlidir(8, 9).

Erken mortalite risk değerlendirmesi, pulmoner embolinin (PE) akut tedavisi için bir zorluk olmaya devam etmektedir. Basitleştirilmiş PESI (sPESI) skoru, >80 yaş, kanser öyküsü, kardiyopulmoner hastalık öyküsü, kalp atış hızı >110/dk, sistolik kan basıncı <100 mmhg, arteriyel oksijen saturasyonu <%90 gibi altı maddeyi kapsayan doğrulanmış pratik bir prognostik modeldir. Basitleştirilmiş pesi skoru, akut pulmoner emboli hastalarında 30 günlük mortalite riskini belirlemeyi amaçlar(10).

Pulmoner emboli'de miyokard hasarı ve kötü prognozu göstermede kardiyak troponinler belirteç olarak kullanılır(11, 12). Yapılan çeşitli meta-analizlerde troponin düzeyinde yükseklik bulunan hastaların normal troponin düzeyi olan hastalara göre komplike klinik seyir ve mortalite oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(13, 14).

Akut ve kronik kalp yetersizliğini ve klinik gidişin daha kötü olabileceğini belirlemek için kullanılan natriüretik peptidler (BNP, NT-proBNP), nörohormonal aktivasyonu yüksek duyarlıklı belirteçlerdir(4, 15-17). Akut PTE'de sağ ventrikül disfonksiyonunu ve hemodinamik bozukluğunugöstermede BNP ve pro-BNP yakın ilişkilidirler(18). Bu testlerin düşük düzeylerde bulunması akut PTE'de erken kötü prognoz için negatif öngörücü değeri yüksek bulunmuştur(4, 19-21).

Hemodinamisi bozulmamış PTE hastalarında; yüksek riskli klinik skorlama olması halinde, kardiyak belirteçlerin yüksek olması veya sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığı gibi bulguların, erken kötü prognoz riskini belirlemede hiçbirisi tek başına yeterli değildir. Bu yöntemlerin birlikte kullanılması durumunda prognostik değerlendirme sonuçlarının güçleneceğini bazı kohort ve kayıt çalışmaları göstermektedir(4, 22, 23).

Biz bu çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi hastanesinin acil servis, göğüs hastalıkları servis ve göğüs hastalıkları poliklinikleri ile diğer bölümlerin yataklı servis ve yoğun bakım ünitelerinde pulmoner bt anjio ile akut pulmoner emboli tanısı konulan hastalarınbiyokimyasal parametreleri, basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık indeksini ve eşlik eden derin ven tromboz varlığını saptayarak bunların 30 günlük mortaliteyi öngörmedeki tahmin gücü ve bu parametrelerin klinik pratiğimizde daha fazla kullanılabilirliğini amaçlıyoruz.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Pulmoner Tromboemboli Tanımı

Pulmoner embolizm (PE), alt ekstremite derin venleri başta olmak üzere tüm venlerde gelişen trombüslerin parçalarının kopmasıyla pulmoner arter ve/veya dallarını tıkanması sonucu gelişir. Genellikle olgularda derin ven trombozu (DVT) ve PTE'nin birlikte olması ve venöz tromboembolizm (VTE) teriminin bu iki olayı da ifade etmesi sebebiyle bu hastalık için kullanılması daha doğru olacaktır(4, 24).

Nontrombotik pulmoner embolizm ise trombüs oluşumu dışında tümör hücreleri, yağ, hava,yabancı cisim, parazit ve amnion sıvısının dolaşıma karışması ile oluşan tabloya verilen isimdir(24).

Pulmoner tromboembolizm, 1819 yılında Laennec tarafından pulmoner apopleksi olarak ilk kez tanımlanmıştır. Helie tarafından 1837 yılında ilk olgu sunulmuştur.1829 yılında pıhtıyı Cruveilhier, 1842'de Rokitansky ilk kez hemorajik enfarktüsü tanımlamıştır. Von Virchow ise 1846'da ilk kez venöz tromboz ile PE ilişkisini açıklamış ve 'emboli' terimini kullanmıştır.1872 yılında emboli ve enfarktüsü tanımlayan ise Conheim olmuştur.

## 2.2 Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nden alınan verilere göre yıllık ortalama venöz tromboembolizmin (VTE) insidansı 23-269 / 100.000 arasındadır(4, 25, 26). Ancak asemptomatik veya tanı konulamayıp kaybedilen olgular hesap edildiğinde insidansın bundan daha yüksek olacağı tahmin edilmektedir(4).

İleri yaş ile venöz tromboembolizm riski artar ve 45-50 yaşındakine göre 80 yaş sonrasında risk yaklaşık 10 katına yükselir(27, 28). Doğurgan yaş grubundaki kadınlarda oral kontraseptifler ve hamilelik sebebiyle sıklığın arttığına dair bulgular mevcutken bu durumlar dışında genel olarak her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmektedir (29, 30).

Özellikle kış aylarında artan mevsim ile ilişkili olan venöz tromboembolizm vakalarının aynı aile içinde insidansı daha yüksek olarak bulunmuştur ve kardeşlerde yaklaşık 3 kat risk artışı vardır(4, 31-34).

Pulmoner emboli tedavi edilmemesi halinde mortalite oranları %20-25 civarında görülmekte iken, tedavi edilen vakalarda mortalite %2-8'e kadar düşmektedir. Eşlik eden kronik kardiyopulmoner hastalık, kanser ve ileri yaş yüksek mortalite ile yakından ilişkilidir(2-6). VTE olgularında tedaviye rağmen %5-23'ünde nüks görülebilir(4, 35).

Tedavinin sonlandırıldıktan sonraki 6-12 aylık dönemde nüks riski en yüksektir(36). Nüks oranları, kalıtsal trombofili, idiyopatik olgularda, kanser hastalarında daha yüksektir(35, 37). Kontrollerde yüksek D-Dimer seviyeleri olan ve antikoagülan tedavi tamamlanan sonra hastalarda nüks oranı normale göre daha yüksek bulunmuştur(4, 38).

### 2.3 Mortalite

Pulmoner emboli tedavi edilmemesi halinde mortalite oranları %20-25 civarında görülmekte iken, tedavi edilen vakalarda mortalite %2-8'e kadar düşmektedir. Eşlik eden kronik kardiyopulmoner hastalık, kanser ve ileri yaş yüksek mortalite ile yakından ilişkilidir(2-6).Tanıdan sonraki 1 ay içinde DVT vakalarının yaklaşık%6'sında ve PE vakalarının%12'sinde ölüm meydana gelir(39).

### 2.4 Patogenez

VTE olguları çoğunlukla alt ekstremitenin derin venlerinden (yaklaşık %75'i) kaynaklanır. Diğer sebepler ise daha az oranda görülmektedir. Bunlar arasında; üst ekstremiten venleri, renal ve sağ kalpten kaynaklanabilir.Özellikle kadınlarda ancak yine sık görülmemekle birlikte pelvik venler de kaynak olabilir. İliofemoral venler klinik olarak tanı alan olguların önemli bir kısmını oluşturur(40).Tedavi edilmeyen dizaltı trombüslerin yaklaşık %20-30 kadarında trombüs sebat eder ve proksimal venlere kadar uzanır. Trombüsler alt ekstremitede çoğunlukla kan akımının yavaşladığı ve bifurkasyon alanlarında oluşmaktadır.

Büyük trombüsler akciğere ulaşır pulmoner arterlerde ana ve lobar dallara yerleştiği zaman hemodinamik instabiliteye yol açarken, küçük trombüsler pulmoner arterlerin daha distaline ilerleyerek parietal plevrada inflamatuvar yanıtı tetikler ve plevra kaynaklı ağrı ile birlikte irritasyona bağlı öksürük, plevral sürtünme sesi, subplevral konsolidasyon, ateş ve hemoptiziye neden olabilir.

Enfarktüs tüm olguların yaklaşık %10 kadarında oluşur ve bu durum özellikle zeminde kardiyovasküler problemi olan hastalarda pnömoni ile karışabilir(41). Damar yatağının tıkanmasıyla birlikte ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği, terminal

bronşiyollerde bronkokonstruksiyon, difüzyon azalması ve şant sonucu hipoksemi; öncelikle ölü boşluk ventilasyonu, ardından histamin-serotonin gibi mediatörlerin salınımına bağlı olarak gelişir. Perfüzyon bozukluğu ve gelişen solunum paterni değişikliğine bağlı hipokapni ve sürfaktan salınımı bozulması nedeniyle ilk 24-48 saatte çizgisel atelektaziler meydana gelebilir(42, 43).

## 2.5 Risk Faktörleri

1856 yılında Virchow tarafından damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; “1- Damar endotel hasarı, 2- Hiperkoagulabilite, 3- Staz” olarak tanımlanmıştır. VTE olguları çoğunluğunda (yaklaşık %75) bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır(39). İdiyopatik olgularda tanı konulmamış kanser ve trombofili olasılığı daha yüksektir(4, 44).Genetik ve kazanılmış faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir (45-47).

Venöz tromboembolizme neden olan başlıca risk faktörü majör cerrahi girişimdir. VTE için iyi tanımlanmış risk faktörlerinden biri de kanserdir, ancak kanser türüne göre risk düzeyi değişkenlik göstermektedir. Özellikle akciğer kanseri, hematolojik kanserler, gastrointestinal kanserler, pankreas kanseri ve beyin kanseri olmak üzere yüksek risk taşır(48).

VTE için önemli bir risk faktörü etnik köken olup, Kafkasyalılar ve Afrikalı Amerikalılar arasında Hispanik kişiler ve Asya-Pasifik Adalılar arasında olduğundan önemli ölçüde daha yüksek insidansa sahiptir(39).

Oral kontraseptif kullanımı özellikle doğurgan çağıdaki kadınlarda VTE için en sık görülen risk faktörüdür(49). VTE maternal mortalitenin en önemli sebebidir. Gebeliğin özellikle üçüncü 3 aylık dönemi ve postpartum ilk 6 haftada risk, gebe olmayan kadına göre yaklaşık 60 kat artmıştır(50).

Toplumdaki kalıtsal trombofili faktörlerinin prevalansı bölgesel farklar göstermektedir. Ülkemizde yapılmış olan herediter trombofili ile ilgili çalışmalarda en sık faktör V Leiden mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının VTE'li grupta %5-35 arasındayken sağlıklı toplumda %2-12 olarak değiştiği gösterilmiştir(4).



**Tablo 1.** Venöz Tromboembolizm Risk Faktörleri

<b>Genetik Risk Faktörleri</b>	<b>Edinilmiş Risk Faktörleri</b>
Aktive protein C rezistansı: (Faktör V Leiden) Protrombin G20210A mutasyonu	Alt ekstremitte kırığı
Protein C eksikliği	Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)
Protein S eksikliği	Şişmanlık
Antitrombin III eksikliği	İleri yaş
Faktör VII eksikliği	Uzun süreli seyahat
Hiperhomosisteinemi	Kalça veya diz replasmanı
Konjenital disfibrinojenemi	Majör travma
Antifosfolipid sendromu	Polisitemia vera
Plazminojen eksikliği	Kanser
Faktör VIII artışı	Spinal kord yaralanması
Faktör IX artışı	İmmobilizasyon
	Miyokard infarktüsü
	Konjestif kalp yetmezliği
	Kemoterapi
	Oral kontraseptif kullanımı
	Östrojen tedavisi
	İnme
	Gebelik/Lohusalık
	Santral venöz kateter
	Nefrotik sendrom

## 2.6 Klinik

### 2.6.1. Semptom ve Bulgular

Klinik kuşku pulmoner tromboemboli için tanıya giden ilk aşamadır. Başlangıçta semptom ve bulguların yanında hastadaki risk faktörleri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Akciğer grafisi normal bulunan ancak başvuru dataşikardi ve dispne şikayetleri olan vebaşka bir hastalığınbu durumu açıklayamadığıhastalarda PTE'den kuşkulaniilmalıdır(51).

Pulmoner tromboemboli klinik tabloları yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif)ve düşük riskli (nonmasif) olarak sınıflandırılabilir. Masif PTE'de şok-hipotansiyon veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği görülebilir. Kardiyak arrest geçiren, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan, senkop geçiren, ağır hipoksemisi olan hastalar masif PTE açısından değerlendirilmelidir. Submasif PTE'de ise, sistemik kan basıncı normalken, ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları saptanabilir. Masif olmayan PTE'de ise, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normaldir. Komplike klinik seyir, mortalite riski ve tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından bu sınıflamanın yapılması önemlidir(4).

Takipne ve ani gelişen dispne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Olguların yarısından fazlasında bu iki semptomu eşlik eden plöretik ağrı bulunur. Bu semptomlar bazen yavaş gelişebilir ve günler-haftalar içerisinde ortaya çıkabilir. Olguların %10'undan daha azında ise hemoptizi görülür.

Klinik semptomlarhastalığın şiddetine göre belirgin farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar; embolinin büyüklüğü, sayısı, lokalizasyonu, infarktüs gelişip gelişmemesi, rezolüsyon hızı, tekrarlayıcı olup olmaması, hastanın yaşı ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilir.

Tablo 2’de PTE’ye ilişkin başlıca semptom ve bulgular görülmektedir.

**Tablo 2.** Pulmoner Tromboembolizmde Semptom ve Klinik Bulgular

<b>Semptomlar</b>	<b>Bulgular</b>
Açıklanamayan dispne	Takipne (>20/dk)
Batıcı veya atipik göğüs ağrısı	Taşikardi (>100/dk)
Hemoptizi	Raller
Çarpıntı	DVT bulguları
Senkop/presenkop	Ateş
Anksiyete	Üçüncü veya 4. kalp sesi
Öksürük	Pulmoner 2. seste şiddetlenme
Bacakta şişme, kızarıklık, ağrı	Triküspit yetersizliği üfürümü

Kardiyopulmoner hastalığa bağlı damar problemleri eşlik eden hastalarda infarktüs gelişimi daha kolaydır. Aynı zamanda hemoptizi daha sık görülür. Dispne ve hipoksemi bulguları santral kaynaklı damar tıkanmalarında daha ön plandadır. Pulmoner damar yatağının %50 ve daha fazlası tıkanığında, ani başlangıçlı nefes darlığı ile birlikte hipotansiyon ve/veya şok tablosu gelişebilir. Genellikle iki taraflı tıkanıklık görülür. Ciddi takipne, taşikardi, hipotansiyon, siyanoz, oligüri, mental konfüzyon ve apati saptanır. Sistolik kan basıncının  $\leq 90$  mmHg olması veya  $\geq 40$  mmHg düşüş olması, 15 dakika sürmesi ve hipotansiyonun aritmi, hipovolemi, sepsis gibi nedenlere bağlı olmaması hipotansiyon şeklinde tanımlanmaktadır(4).

### **2.6.2. Klinik Olasılık Skorlamaları**

PTE kuşkusuz olan hastaların semptom, bulgu ve risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak “düşük, orta ve yüksek olasılıklı” olarak sınıflanmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. PTE kuşku hastalarının yaklaşık %30’unda D-dimer ve klinik skorlamasının birlikte kullanılması görüntüleme yöntemlerine gerek kalmadan tanının dışlanmasını sağlar(52).

Günümüzde yaygın kullanılan klinik skorlama yöntemleri Wells (Kanada) skorlaması ve modifiye Cenevre (Geneva) skorlamasıdır(53, 54). Her iki skorlamada klinik pratikte daha kolay kullanılabilmesi için son dönemlerde basitleştirilmiştir(55, 56). (Tablo 3,4)

**Tablo 3.** Wells (Kanada) Skorlama Sistemi ESC, Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Yönetim Rehberi, 2014

Wells Skoru		Orjinal Versiyon	Basit Versiyon
DVT semptom ve bulguları		3	1
Alternatif tanı olasılığı düşük		3	1
Taşikardi(>100 atım/dk)		1.5	1
Son 4 hafta içinde immobilizasyon ya da cerrahi		1.5	1
Daha önce DVT veya Pulmoner emboli öyküsü		1.5	1
Hemoptizi		1	1
Kanser Varlığı		1	1
Klinik Olasılık	Puan	PTE Olasılığı (%)	
Düşük	<2	2-6	Yok
Orta	2-6	17-24	Yok
Yüksek	>6	54-78	Yok
PTE olası değil	≤4	8-13	0-1
PTE olası	>4	37-56	≥2

**Tablo 4.** Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması ESC, Akut Pulmoner Emboli

Tanı ve Yönetim Rehberi, 2014

Modifiye Geneva Skoru		Orijinal Versiyon	Basit Versiyon
<b>Daha önce DVT veya PTE öyküsü</b>		3	1
<b>&gt;65 yaş</b>		1	1
<b>Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremite fraktürü öyküsü</b>		2	1
<b>Hemoptizi</b>		2	1
<b>Tek taraflı alt ekstremitede ağrı</b>		3	1
<b>Aktif kanser varlığı</b>		2	1
<b>Kalp hızı: 75-94 atım/dk</b>		3	1
<b>Kalp hızı: &gt;95 atım/dk</b>		5	2
<b>Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik</b>		4	1
Klinik Olasılık	Puan	PTE Olasılığı (%)	
<b>Düşük</b>	0-3	7-12	0-1
<b>Orta</b>	4-10	22-31	2-4
<b>Yüksek</b>	≥11	58-82	≥5
2 seviye skorlama			
<b>PTE olası değil</b>	0-5		0-2
<b>PTE olası</b>	≥6		≥3

Hemodinamisi stabil olan pulmoner tromboembolizm kuşkulu hastalarda, düşük-orta klinik olasılıklı ve negatif D-dimer (ELISA) saptanıp tedavisiz bırakılan hastalarda, VTE insidansı 3 ay içinde %0.14 olarak bildirilmiştir(57).

## 2.7 Tanı

Pulmoner tromboembolizm tanısı için öncelikle klinisyenin hastalıktan şüphelenmesi gerekir. İlk başvuru esnasında spesifik olmayan bulgular hastalığın tanısını güçleştirmektedir. Tanı için istenen birçok test diğer hastalıkları ekarte ettirmede fayda sağlar. İstenilen tetkiklerin çoğu tanı koydurmak için tek başına yeterli değildir. Hastalık şüphesi varlığında varsa hastaya ait risk faktörleri, semptomve fizik muayene bulguları, EKG, biyokimyasal ve radyolojik veriler birlikte değerlendirilmelidir.

PE tespit edilen ve edilmeyen hastalarda dispne, plöretik göğüs ağrısı, öksürük, substernal göğüs ağrısı, ateş, hemoptizi, senkop, tek taraflı bacak ağrısı ve şişliği gibi birçok semptom ve bulgu benzer olarak bulunabilir.

**Tablo 5.** Pulmoner Emboli Tanısı Alan ve Almayan Hastalarda Semptom ve Bulguların Kıyaslanması(58)

<b>BELİRTİ-BULGU</b>	<b>PE TANISI VAR</b>	<b>PE TANISI YOK</b>
Dispne	%50.1	%50.8
Plöretik Göğüs ağrısı	%39.4	%28.4
Öksürük	%22.9	%22.9
Substernal göğüs ağrısı	%15.2	%17
Vertigo	%12.2	%9.7
Terleme	%11.7	%13.3
Üst karın ağrısı	%10.7	%7.4
Ateş	%9.7	%9.8
Hemoptizi	%7.6	%4.5
Tek taraflı bacak ağrısı	%5.9	%5.3
Senkop	%5.5	%5.7
Bozulmuş mental durum	%4.8	%5.5

### 2.7.1 Tanı Testleri

#### Arteriyel Kan Gazı (AKG)

Hastalıkların etiyojisinin ve ciddiyetinin saptanmasında, kritik hastalıkların değerlendirilmesinde arteriyel kan gazı analizi önemli role sahiptir.

Asit-baz dengesinin ve solunum dengelerinin değerlendirmesinde, pH ve bikarbonat değerlerinin, oksijen saturasyonunun (SaO<sub>2</sub>), arteriyel kanda oksijen (PaO<sub>2</sub>) ile karbondioksit parsiyel basınçlarının (PaCO<sub>2</sub>) ölçümü, arter kan gazı analiziyle yapılmaktadır(59).

Akut PTE tanısı alan olguların çoğunda hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz başlangıç aşamasında saptanır. Hastaların % 20'sinde AKG ve gradiyent normal olabilir veya alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir. Arteriyel oksijen saturasyonu normal olan hastalardaki mortalite hipoksemik hastalara göre daha düşüktür(4). Hastalığın şiddetinin belirlenmesinde ve tedaviye cevabı izlemede arteriyel kan gazı kullanılabilir.

### **D-Dimer**

Fibrinolitik yolağın yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu ortaya çıkan bir fibrin yıkım ürünüdür, tromboz sonrasında fibrinolizis ile seviyesi artar. D-dimer tanı koymaktan çok PE'de dışlama kriteri olarak kullanılır. D-dimer'in negatif prediktif değeri yüksektir. D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür. Düşük ve orta klinik olasılıklı olgularda, D-dimer testi sonrası ileri tetkik yapılmadan PE ekarte edilebilir(4).

D-dimer tanı amacı ile masif PTE'de kullanılmaz. D-dimer düzeyi normal dahi olsa klinik riski yüksek olan hastalarda PTE dışlanamaz(4). D-dimer testinin güvenilirliği yaşlı, komorbiditesi bulunan ve hastanede yatan hastalarda düşüktür. Yaşa göre testin özgüllüğü değişir. Özgüllük genç (<50 yaş) hastalarda %49-67 iken, yaşlı (≥80 yaş) hastalarda %0-18'e düşer(4). 50 yaş üzeri hastalarda PTE düşünülmesi halinde D-dimer için eşik değerleri yaşa göre düzeltilerek kullanılmalıdır. Düzeltme "yaş x 10 µg/L" formülü kullanılarak yapılır(60).

### **Laktat**

Vücutta bulunan dokuların büyük bir kısmında (eritrositler, iskelet kası, beyin, böbrekler) üretilen laktat, başta karaciğer metabolizmasıyla olmak üzere böbrekler ve daha az miktarda iskelet kasından pirüvata geri dönüştürülmesiyle temizlenir. Hem arteriyel hemde venöz kanda 1mmol/L altında tutulur.

Laktatın seviyeleri klinik uygulamalarda hastalık şiddeti için ve tedavi döneminde cevabı göstermek için kullanılır. İlk kez prognostik araç olarak 1964'de Broder ve Weil tarafından  $>4\text{mmol/L}$  laktatın şoklu hastalarda kötü sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir(61).

Laktat doku hipoksemisini gösteren bir belirteçtir. Oksidatif fosforilasyon, anaerobik şartlarda mümkün olmadığından, glikoliz yolu ile piruvatın laktata dönüşümü sırasında ATP üretilir. Bu yolun aşırı kullanımı sistemik oksijen taşınması ve oksijen tüketimi arasında dengesizliğe ve laktik asit birikimine neden olmaktadır. Hipoksemi ve hipoperfüzyon durumunda laktik asit üretimi artmaktadır. Genel durumu kritik olan kardiyak arrest, sepsis ve travma hastalarında laktatın ölüm riskini gösteren bir belirteç olduğu bilinmektedir(62, 63).

### **Troponin**

Kardiyak troponin T ve I (cTnT,I) kardiyak kaslara spesifik enzimlerdir. Özellikle masif PTE'ye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen sağ ventrikül dilatasyonu ile sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artar. Sağ ventrikül kaslarında mikroinfarktüsler, sağ koroner arter dolaşımı azalması sonucunda oluşabilir. Mikroinfarktüs gelişen bu alanlardan troponin salınımı artar. Serum troponin düzeyinin artması sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir. Kardiyak troponin salınması bazı hastalarda 6-12 saat kadar gecikebilir. Serum troponin artışı, PTE'ye bağlı olarak arttıysa yaklaşık 40 saat içinde normale döner. cTnT'nin artmış olması erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur(4, 13, 64).

Prognozu göstermede serum troponin I ve T düzeyleri yararlıdır. Ancak bu düzeyler diagnostik olarak kullanılmaz(65).

## **Natriüretik Peptidler**

Ventrikül kaslarındaki hücrelerden yüksek ventrikül dolma basıncı olduğunda beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP) salınırlar. Sağ ventrikül kas liflerinde gerilme ve miyokardial hipoksemi olduğunda seruma salgılanan BNP miktarı artabilir(66, 67).

BNP yüksekliğinin sağ ventrikül disfonksiyonu ve erken mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (17, 67). KOAH alevlenmesi, sepsis, akut böbrek yetmezliği, travma, rabdomiyoliz ve konjestif kalp yetmezliği gibi durumlarda da Troponin, BNP ve NT-proBNP ölçümlerinin yükseldiği unutulmamakla birlikte prognostik değerlendirme amacıyla nonmasif olguların masif ve submasif PTE olgularından ayırt edilmesinde yararlı olabilir (68).

## **Akciğer Grafisi**

Akciğer grafisi PTE'li hastalarda tanı koydurucu değildir. Akciğer grafisinin normal olması PTE'yi dışlamaz. Bilinen kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan yaklaşık %20-40 vakada akciğer grafisi normal olarak görülebilir. PTE'de görülebilecek örnek akciğer grafi bulguları Resim-1'de gösterilmiştir. PTE'ye özgün olmamakla birlikte PTE'de görülebilecek akciğer grafi bulguları Tablo 6'da sunulmuştur(69, 70).

PTE tanısı alan ve ekarte edilen hastalarda akciğer grafisi bulguları arasında fark olmadığı gösterilmiştir(58).



**Resim.1** Pulmoner embolizme bağlı gelişen bilateral plate atelettaziler ve sol diyafragmada yükselme(24).

**Tablo 6.** PTE’li Olgularda Akciğer Grafisi Bulguları

Diyafragma yükselmesi
Ani damar kesilmesi
Sağ ventrikül belirginleşmesi
Çizgisel (subsegmental) atelettazi
Lokal damarlanma azalışı-saydımlık artışı (Westermark işareti)
Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)
Plevra sıvısı
Pulmoner arter genişlemesi

\*PTE: Pulmoner Tromboembolizm

## Elektrokardiyografi (EKG)

EKG’de saptanan bulgular PTE için özgü değildir. Tanı konulan hastaların yaklaşık %70’inde EKG bulguları mevcuttur. EKGdaha çok akut koroner sendrom, perikardit gibi hastalıkların ayırıcı tanısında önem taşır(71).

EKG bulgusu saptanmayan %30’luk kısımdaki hastalar genellikle nonmasif PTE olgularıdır. %70’lik kısımdaki olgular genellikle submasif ve masif PTE olguları olup, iskemi ve akut sağ ventrikül yüklenmesine ilişkin EKG bulgularına sıkça rastlanır. Pulmoner tromboembolizm olgularında saptanabilecek EKG bulguları Tablo 7’de yer almaktadır (4).

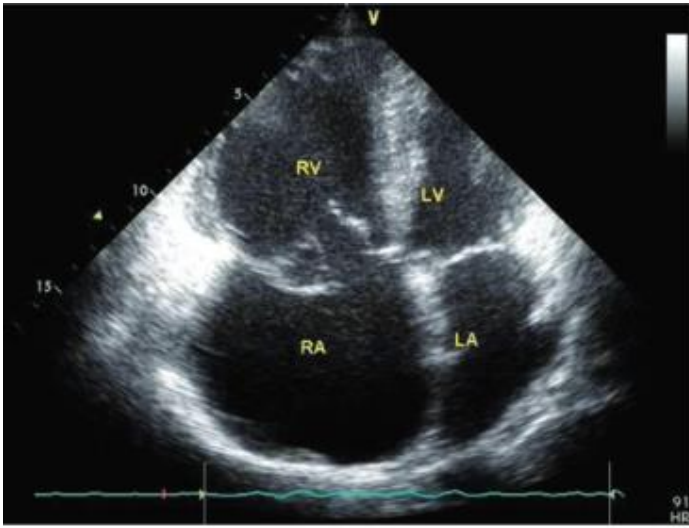
**Tablo 7.** PTE’li Olgularda Saptanabilecek EKG Bulguları

Sağ aks sapması
V1’de QR
DIII ve aVF’de Q dalgası
Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3)
Sinüs taşikardisi
Sağ ventrikül yüklenme bulguları; <ul style="list-style-type: none"><li>• Sağ dal bloğu</li><li>• V1-V3 ya da V4’e kadar T dalgasında negatifleşme</li><li>• V4-6’da ST çökmesi</li><li>• V1, aVR ve DIII’de ST yükselmesi</li><li>• V5’de S dalgası</li></ul>

\* PTE: Pulmoner tromboembolizm; EKG: Elektrokardiyografi

## Ekokardiyografi

Sağ ventrikül disfonksiyonu PTE olgularının yaklaşık olarak %25-40'ında saptanır. Transtorasik ekokardiyografi (TTE), masif PTE ile karışabilen; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırıcı tanısında, masif/submasif PTE'de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde faydalıdır (Resim-2).



**Resim 2.** Masif PE'ye bağlı olarak EKO'da sağ atrium ve sağ ventrikülde belirgin genişleme. (Prof.Dr.Taner Gören'in arşivinden)

PTE'li hastaların ekokardiyografilerinde gözlenebilecek diğer değişiklikler,sağ ventrikül dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ atriyumda mobil trombüs varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale varlığıdır (72). Bahsedilen bu bulgular esas olarak masif PTE'de gelişir ve PTE'nin ağırlığını gösterir (73). Sağ ventrikül dilatasyonu görülmesi submasif PTE olgularında erken mortalite riskini gösterebilen bir bulgudur(74). Ekokardiyografik inceleme submasif olgularda erken mortalite riski yüksek bu alt grubun belirlenmesinde önemlidir(4).

Mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak diyastol sonunda ölçülen sağ ventrikül/sol ventrikül oranının  $\geq 0,9$  olması bulunmuştur (75). Acil servise şok tablosu ile gelen, masif emboli kuşkusu olan ancak hastanın kliniği ve diğer kontraendike durumlar sebebiyle BT çekilemeyen olgularda, yapılacak ilk inceleme ekokardiyografi olmalıdır. EKO yapan kişinin tecrübesiz olması ve komorbid kardiyopulmoner hastalıklar varlığında duyarlılık azalmaktadır.

### **Akciğer Sintigrafisi**

Akciğer sintigrafisi, çok detektörlü ( $\geq 4$ ) bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi sonrası giderek daha az kullanılmaya başlanmıştır. Akciğer sintigrafisi ancak bazı durumlarda kullanılan alternatif bir tanı yöntemi haline gelmiştir. Akciğer sintigrafisi istenen durumlar, BT anjiyografi bulunmayan hastaneler, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat spiral BT'nin tanı sağlamadığı (nondiagnostik bulunduğu) durumlar, kontrast madde allerjisi öyküsü veya böbrek yetersizliği olan hastalardır(4).

Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı ancak amfizem, pnömoni, bronşektazi, akciğer apsesi, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vb.) plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri de sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabileceği için özgül olmayan bir testtir(76). Perfüzyon sintigrafisi akciğer grafisi ile birlikte, ventilasyon sintigrafisi çekilemediği durumlarda değerlendirilebilir.

### **Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi**

PTE alt ekstremitte derin venlerinden (%90) kaynaklanır. PTE olduğu kanıtlanmış hastalarda klasik venografi kullanılarak yapılan çalışmalarda, derin ven trombozlarının %20 civarında distal venlerde %60 civarında ise proksimal venlerden köken aldığı ve bu olguların yaklaşık %50'sinin semptomatik olduğu saptanmıştır(77). Diz altı trombozlarda

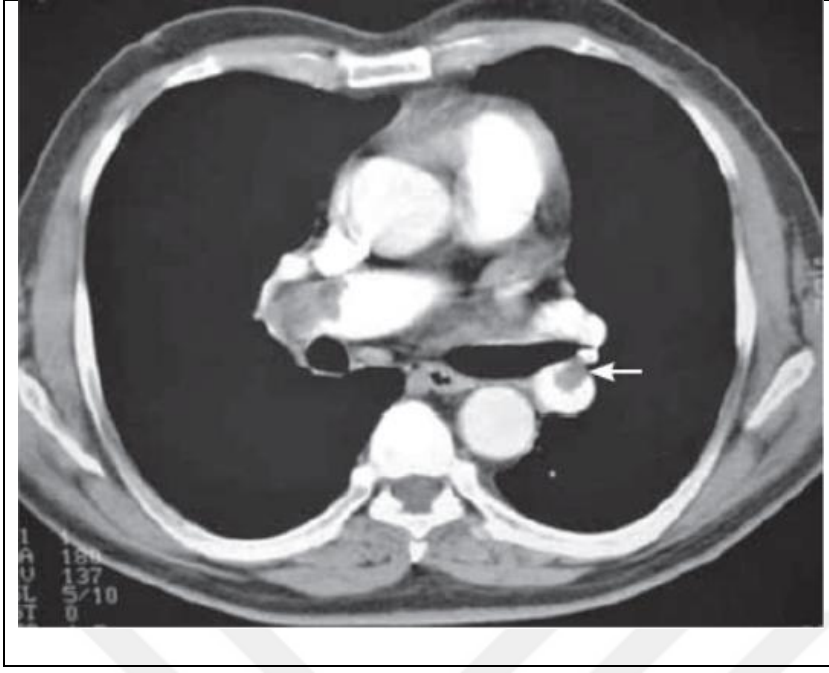
tanı pozitifliği giderek düşer. Bu nedenle ultrasonografik incelemenin normal bulunması, derin ven trombozunu dışlatmaz(24).

PTE'den şüphe edilen hastada, alt ekstremitte ultrasonografisinde trombüs saptanması halinde daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavi başlanabilir. En sık kullanılan DVTsaptama teknikleri arasında iki yönlü ve renkli Doppler ultrasonografi (USG) ve alt ekstremitelerin venöz kompresyon ultrasonografisi yer alır (78-80).

DVT şüphesi olan hastalarda, ilk sırada yapılması gereken görüntüleme yöntemi kompresyon ultrasonografisi (KUS)'dir. Kompresyon ultrasonografisinin proksimal DVT için duyarlılığı %95, özgüllüğü ise %98 civarındadır(81). Kompresyon USG'si ile eşlik eden DVT klinik bulgu varlığında proksimal trombüs tanı şansı artmaktadır. İlk yapılan ultrasonografi tanısal değilse PTE kuşkusu devam edip kanıtlanamayan olgularda, seri ultrasonografik izlem (7 ve 14. günler) önerilir(4).

### **Spiral BT-Anjiyografi**

Kontrastlı spiral BT anjiyografi, trombüsü pulmoner arter yatağındaki segmental ve subsegmental dallara kadar doğrudan gösterebilir. Proksimalden distale doğru trombüsleri gösterme başarısı azalır, sırasıyla santral ve lobar trombüsleri %97, segmental trombüsleri %68 ve subsegmental trombüsleri %25 oranında gösterir. Subsegmental trombüs saptanma sıklığı çok kesitli BT'de %9,4 iken, tek kesitlide bu oran %4,7 olarak bulunmuştur(82). Resim 3'te BT anjiyografide bilateral ana pulmoner arterde trombüse bağlı dolum defektleri gösterilmektedir(24).



**Resim 3.** BT anjiyografide bilateral ana pulmoner arterlerde trombüse bağlı dolum defektleri

Tüm BT anjiyografilerin içinde pulmoner damarların eksik kontrastlanmasına ya da hareket artefaktlarına bağlı teknik açıdan yetersiz (nondiyagnostik) tetkiklerin oranı %5-8'dir (83). Kreatinin değerleri yüksek olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Uygun hidrasyon tedavisi ile kreatinin değerleri uygun aralıkta görüldükten sonra çekim planlanmalıdır(4).

Yapılan prospektif çalışmalarda BT-anjiyografi ile akciğer sintigrafisi karşılaştırılmış, akciğer sintigrafisinde daha düşük duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (84). BT-anjiyografinin sintigrafiye göre önemli bir diğer avantajı mediasteniyi, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri vasküler yapılar ile beraber gösterebilmesidir. Sonuç olarak varsa şüpheli başka ön tanıları ekarte ederek ayırıcı tanıya gitmede fayda sağlar. Alt ekstremitte proksimal venlerinin incelemesi BT venografi çekimleri ile sağlanmaktadır. Son yıllarda spiral BT anjiyografi sırasında bilgisayarlı tomografi venografi çekimi yapılabilmektedir ancak zamanlı çekimde gonadların aldığı doz, tek başına BT anjiyografide alınan dozun iki katıdır. İliyak ven ve vena kava inferior

da bilgisayarlı tomografi venografi ile görüntülenebilir. Çok detektörlü spiral BT'nin tek başına PTE tanısı için duyarlılığı %83 iken, bilgisayarlı tomografi venografi ile birlikte yapıldığında bu oranın %93'e yükseldiği PIOPED II çalışmasında bildirilmiştir. İşlemin negatif beklenen değeri %95'ten %97'ye yükselmektedir. Ancak yarar-zarar oranı göz önüne alınmalıdır çünkübu işlem esnasında ek kontrast madde verilmesine ve hastanın daha yüksek radyasyona maruz kalmasına neden olunur. Semptomatik olgularda DVT araştırılmasında BT venografi yerine alt ekstremitte USG incelemesi önerilir. Hastanın daha öncedeki ven trombozu öyküsünün bulunması, DVT semptom ve bulgularının varlığı, kompresyon ultrasonografisi ile tanı olasılığını belirgin olarak arttırıp BT venografinin olumsuz etkilerine maruziyeti önleyecektir(4).

### **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

Pulmoner arterler içinde trombusun doğrudan görüntülenmesi manyetik rezonans görüntüleme ile sağlanır. Gadolinium kullanılarak anjiyografik görüntüleme elde edilebilir. Gereken zaman kısadır, BT anjiyografiye alternatif olarak özellikle, renal bozukluğu veya kontrast maddeye karşı allerji öyküsü olan hastalarda ve iyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeni ile gebelerde bu teknik kullanılabilir. Pulmoner arter yatağı dışındaki özellikle pelvis içi damarlarda ve vena kava inferioradaki trombusların saptanması için diğer tekniklerle görüntüleme güç olacağı zaman yararlı olabilir. Hareket artefaktlarının yarattığı görüntüleme sorunları nedeniyle klinik pratikte spiral BT'den daha az kullanılır. Ana ve segmental pulmoner arterlerin distalini göstermede etkinliği düşüktür (4). MRG'nin %25 oranında teknik olarak yetersiz olduğu PIOPED III çalışmasında saptanmıştır(85).

## **Pulmoner Anjiografi**

PE tanısında altın standart olarak daha invaziv olan pulmoner anjiografi kullanılmaktaydı. TBTA'nın geliştirilmesi ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla kullanımı azalmıştır. Majör komplikasyon görülme oranı %1 iken mortalite oranı %0.5'tir, bu nedenle işlem sadece seçilmiş olgularda uygulanabilir(86). İnvaziv olmayan yöntemlerle PE dışlanmadığında hasta yüksek klinik olasılıklı olduğu hallerde kullanılabilir. Kanama riski trombolitik uygulanacak hastalarda artar. Konvansiyonel anjiografiye göre daha hızlı ve güvenli olan yöntem dijital subtraksiyon anjiografi ise pahalı olması, deneyim gerektirmesi nedeniyle sık olarak kullanılmaz(87). Bu tetkikin yapılmasının kontraendike olduğu durumlar vardır. Bu durumlar, kontrast madde allerjisi, ciddi pulmoner hipertansiyon, böbrek yetmezliği ve akut miyokard enfarktüsü varlığıdır (4).

## **Konvansiyonel Venografi**

DVT tanısı için altın standart bir tetkiktir. PTE kuşkulu vakalarda, kesin tanıya görüntüleme tekniklerinin kullanımıyla ulaşamadığı durumlarda, son çare olarak DVT araştırılması için venografi uygulanabilir. Günümüzde klasik venografi ile ciddi komplikasyonlar gelişebildiğinden dolayı yerini giderek noninvazif bir teknik olan BT venografiye bırakmaktadır(4).

## **2.8 Risk Değerlendirmesi ve Prognostik Sınıflama**

PTE tanısı konulan hastanın erken mortalite açısından risk sınıflandırılması yapılarak ayırt edilmesi, hastaya uygulanacak tedavi seçeneklerini (antikoagülan/trombolitik) ve hastalığın prognozu belirler. Hastalar risk sınıflandırılmasında temel olarak 3 gruba ayrılırlar bu gruplar, masif (yüksek riskli), submasif (orta riskli) ve nonmasif (düşük riskli) olarak adlandırılır(4). Yüksek risk

grubunda mortalite %15-25, orta risk grubunda mortalite %5-15, düşük risk grubunda ise mortalite %1-2 olarak görülür(24).

Akut PTE’de prognozu belirleyen en önemli faktör akut sağ ventrikül disfonksiyonudur. Hastanın tanı öncesinde ek hastalıkların varlığı ve hemodinamik rezervi de erken prognozu etkiler. Akut semptomatik PTE olgularında, hemodinamik olarak stabil olup en sık kullanılan prognostik faktörler Tablo 8’da görülmektedir.

**Tablo 8.** Hemodinamisi Stabil PTE Olgularında Kullanılan Prognostik Faktörler

<b>Sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Transtorasik ekokardiyografi</li><li>○ BT-anjiyografi</li><li>○ BNP, pro-BNP</li></ul>
<b>Klinik parametreler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ PESI skoru</li><li>○ Basitleştirilmiş PESI skoru</li></ul>
<b>Miyokard hasar belirteçleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ cTnI veya cTnT</li><li>○ hsTnT</li><li>○ HFABP</li></ul>
<b>Trombotik yük belirteçleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Rezidüel DVT</li><li>○ D-dimer</li></ul>

BNP, pro-BNP: Natriüretik peptidler; PESI: Pulmoner embolizm şiddet indeksi; cTnI: Troponin I; cTnT: Troponin T; hsTnT: Yüksek duyarlılıklı troponin; HFABP: Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein

- **Yüksek Riskli Hastalar**

Masif pulmoner tromboembolizme bağlı en önemli klinik bulgu hipotansiyondur. Hipotansiyon akut sağ ventrikül yetersizliğinin yol açtığı kardiyovasküler kollapsa bağlı olarak gelişir. Erken ölüm riski ile doğrudan ilişkili olan hipotansiyon ve kardiyojenik şok varlığıdır. Tüm akut PTE olguları içinde masif PTE grubu %5’den azdır(88). PTE olgularında hipotansiyon mevcutsa bu hastaların erken hastane mortalitesi en az %15’dir

(89). Yüksek mortaliteye sahip bu grupta hızla tanı konularak, reperfüzyon tedavisi öncelikle farmakolojik veya alternatif olarak cerrahi ya da girişimsel olarak uygulanmalıdır(4).

- **Orta Riskli Hastalar**

Sağ ventrikül disfonksiyon bulguları normotansif olan akut PTE'li hastaların %27-56'sında saptanmaktadır(90). Orta riskli PTE olarak tanımlanan bu hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığı; ciddi pulmoner arter obstrüksiyonu ve yaklaşan hemodinamik yetersizliğin habercisi olup, daha ciddi hipoksemi ve daha yaygın tromboz yükü ile karşımıza çıkan bu olgularda 30 günlük mortalite ve PTE nüksü belirgin olarak artmaktadır(4, 90).

- **Düşük Riskli Hastalar**

Tanı alan Akut PTE hastalarının başvuru sırasında %80'inin sistemik arteriyel basıncı normaldir(83). Düşük riskli (nonmasif PTE'li) hemodinamik olarak stabil olan hastalar pulmoner emboli saptanmayıp izole DVT olguları; hastanede daha kısa yatış sürelerinde takip edilip veya başlangıçtan itibaren evde antikoagülan ilaçlarla tedavi edilebilirler. Erken mortalite bahsedilen bu grupta %1'in altındadır(83).

Çeşitli klinik skorlamalar prognostik değerlendirmede kullanılmaktadır(91). Özellikle bir aylık erken mortalite, nüks ve nonfatal majör kanama gibi komplike klinik seyri tahmin etmede bu skorlamalar yardımcı olurlar. En güncel skorlama pulmoner embolizm şiddet indeksidir (PESI) (Tablo 9). PESI skorlamasında sınıf I ve II, ayaktan tedavi edilebilecek olan, 30 günlük mortalite açısından düşük riskli hasta grubunu belirlemede yüksek negatif prediktif (öngörücü) değere(%97) sahiptir(92). PESI

skorlaması ile yapılan doğrulama çalışmasında, yüksek riskli grupta (sınıf III-V) ise sırasıyla %4.8, %13.6 ve %25 iken, düşük riskli grupta (Sınıf I ve II) erken mortalite %0.7 ve %1.2 olarak bildirilmiştir (91).

Basitleştirilmiş PTE şiddet indeksi (sPESI) de PESI indeksi ile aynı etkinlikte bulunmuştur ve PESI'ye göre daha az komplike ve daha az sayıda parametreyi içerir(91). sPESI  $\geq 1$  bulunması 30 günlük kötü prognoz için yüksek riski, sPESI'nin=0 hesaplanması ise düşük riski göstermektedir (Tablo 10). Avrupa Kardiyoloji Derneğinin (European Society of Cardiology, ESC) prognostik skorlamasıyla basitleştirilmiş PESI, karşılaştırıldığında 30 günlük mortaliteyi belirlemede benzer etkinlik göstermiştir (93).

**Tablo 9.** Orijinal Ve Basitleştirilmiş Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi

(PESI,sPESI)

Değişken	Orijinal PESI skoru	Basitleştirilmiş PESI skoru (sPESI)
Yaş	Yaş/yıl	1 (Yaş>80)
Erkek Cinsiyet	+10	
Kanser Öyküsü	+30	1
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10	
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1*
Nabız $\geq 110$ /dakika	+20	1
Sistolik kan basıncı $< 100$ mmHg	+30	1
Vücut ısısı $< 36^{\circ}\text{C}$	+20	
Arteriyel O <sub>2</sub> saturasyonu $< \% 90$	+20	1
Mental durum değişikliği	+60	
Solunum hızı $\geq 30$ /dakika	+20	
*Kronik kardiyopulmoner hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)		
<b>PESI</b>		<b>sPESI</b>
Düşük risk	Yüksek Risk	Düşük risk: 0
Sınıf I: $\leq 65$	Sınıf III: 86-105	Yüksek risk: $\geq 1$
Sınıf II: 66-85	Sınıf IV: 106-125	
	Sınıf V: $> 125$	
*sPESI: Basitleştirilmiş PESI		

Tablo 10'da ilk 30 günlük kötü prognoz için klinik risk düzeyleri tanımlanmaktadır(4). Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar, şok ve hipotansiyonu tablosunda olup doğrudan yüksek riskli gruba girerler. Bu grupta kanıtlanmış PTE varsa doğrudan reperfüzyon tedavisi uygulanır. Tanı konulduktan sonra hipotansiyon veya şok saptanmazsa bu hastalarda ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Düşük ve orta riskli hastalar PESI veya sPESI testleri ile belirlenir. PESI sınıf III-IV veya sPESI  $\geq 1$  bulunan hastalar orta riskli olarak,PESI sınıf I-II veya sPESI=0 hesaplanan hastalar düşük riskli olarak belirlenir. Sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak biyobelirteçleri pozitif olanlar orta riskli (submasif PTE'li) hastalar içinde, yüksek riskli grupta yer alır. Orta-yüksek riskli olan bu grubun erken kötü prognoz için, antikoagülan altında yakından izlenmesi ve hemodinamik bozukluk bulguları saptandığında kurtarıcı reperfüzyon tedavisi uygulanması önerilmektedir(94).

**Tablo 10.** APE'li Hastalarda Erken Mortalite Riskine Göre Sınıflama

30 Günlük Mortalite Riski		Şok veya hipotansiyon	PESI sınıf III-IV veya sPESI $\geq$ 1-a	RV disfonksiyon bulguları-b	Kardiyak belirteçler - c
<b>Yüksek</b>	<b>Yüksek</b>	+	<b>Gerekmez</b>	+	<b>Gerekmez</b>
<b>Orta</b>		-	+	+	+
<b>Düşük</b>	<b>Düşük</b>	-	+	<b>Birisi (+) veya ikisi de (-)</b>	
		-	-	<b>Değerlendirme yapılması gerekmez yapılmış ise ikisi de (-) -d</b>	

**a** PESI (Pulmoner embolizm şiddet indeksi) sınıf II-IV veya sPESI (basitleştirilmiş PESI)  $\geq$ 1 ise; 30 günlük mortalite riskinin yüksek olduğunu gösterir.

**b** Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyon kriterlerinin (sağ ventrikül dilatasyonu ve/veya diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranı  $>0.9$  veya 1; sağ ventrikül duvarında hipokinezi, triküspit jet regürjitasyon velositesinin artışı; veya bunların kombinasyonu) varlığı ya da MD-BT anjiyografide diyastol sonu RV/LV çap oranının  $>0.9$  veya 1 bulunması.

**c** Miyokardiyal hasar belirteci (plazma troponin I veya T konsantrasyonunda artış) kalp yetersizliği belirteci (Plazma natriüretik peptid konsantrasyonunda artış)

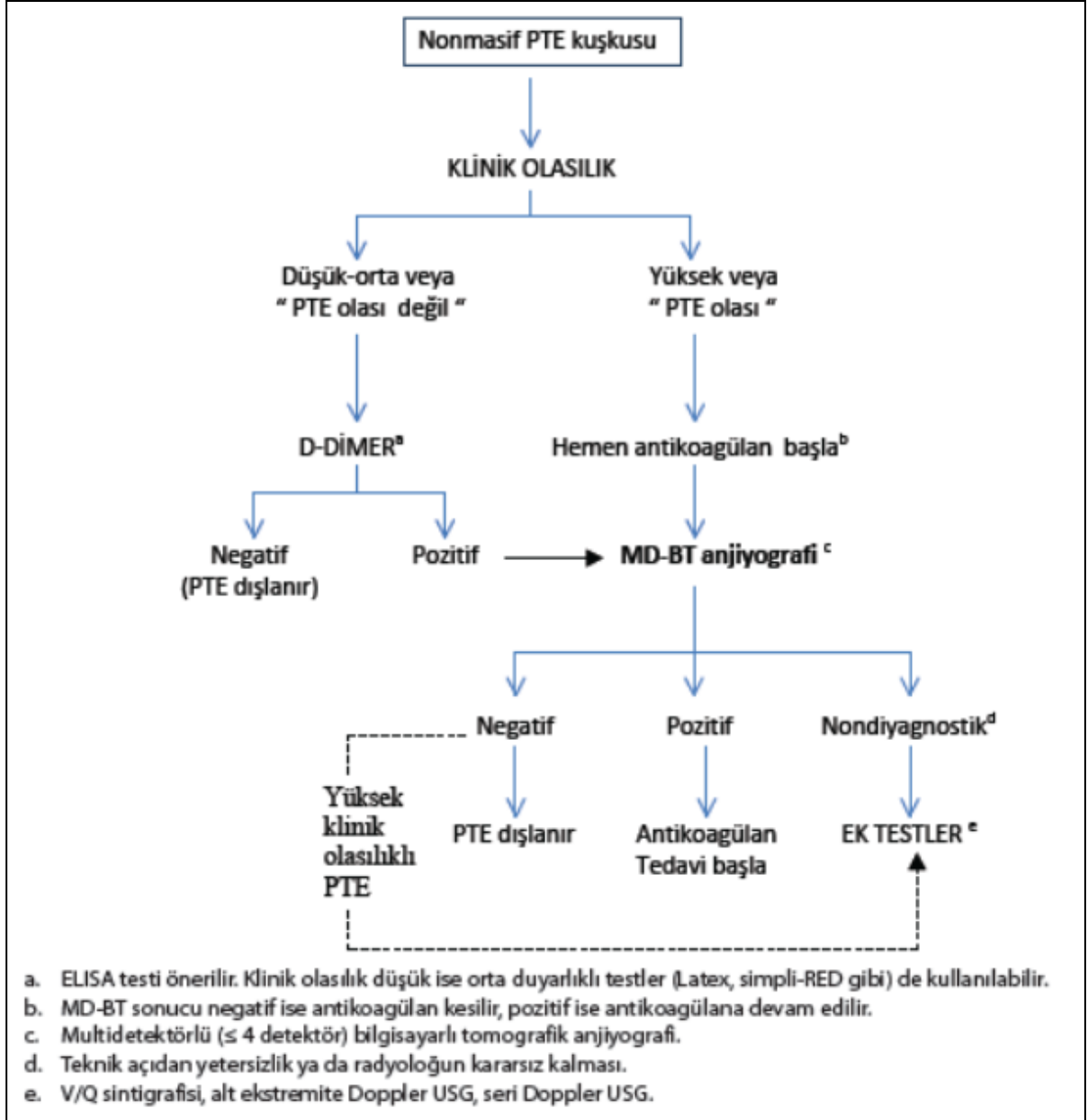
**d**PESI: Sınıf I-II veya sPESI: 0 bulunduğunda kardiyak biyomarker pozitifliği veya sağ ventrikül disfonksiyon bulgusu saptandığında bu hasta orta-düşük risk grubuna dahil edilmelidir.

## 2.9 Tanı ve Tedavi Algoritmaları

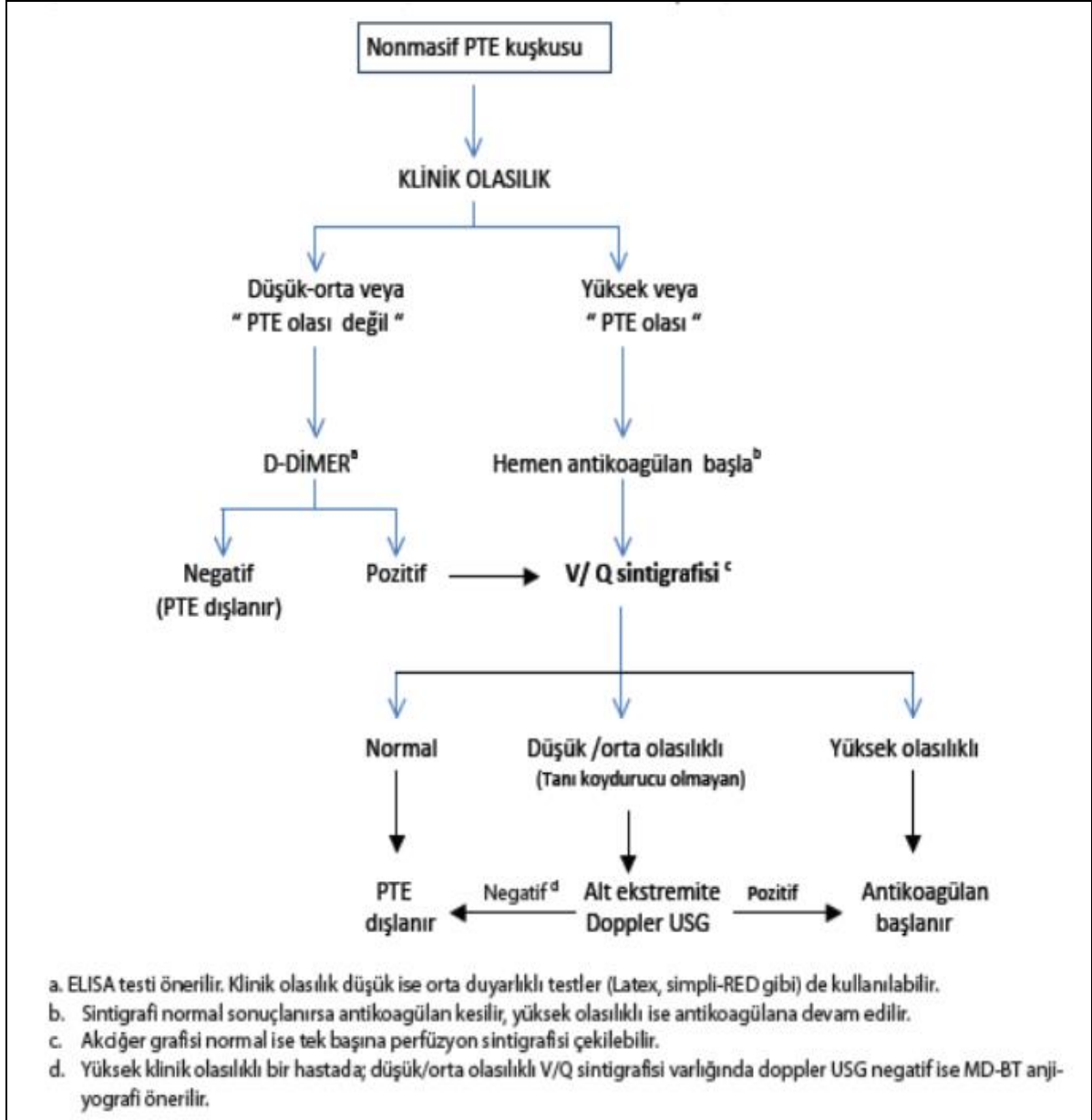
- **Acile Ayaktan Başvuran Pulmoner Tromboembolizm Kuşkulu Stabil Hastalarda Tanı**

Pulmoner embolizmin dışlanması amacıyla bu hastalarda ilk olarak klinik olasılık değerlendirmesi (Well's skorlaması) ve *D*-dimer testi birlikte kullanılır. Klinik skorlamada hasta düşük veya orta olasılıklı ve ELISA veya hızlı ELISA yöntemleri ile ölçülen *D*-dimer negatif olarak gelmişse, bu durumda ileri görüntüleme incelemeleri yapılmadan hastalık ekarte edilir. Klinik skorlama yüksek klinik olasılıklı olarak değerlendirildiyse tedavi kararı için *D*-dimer testi yerine çok detektörlü BT (MD-BT)anjiyografi, V/Q sintigrafisi gibi ileri görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır.PTE tanısı ilk aşamada dışlanamadığında MD- BT anjiyografi, V/Q sintigrafisi ve alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi ile tanı doğrulanması hedeflenir(Şekil 1,2) (24).

Şekil 1. PTE Kuşkusunda BT Öncelikli Tanısal Yaklaşım



Şekil 2. PTE Kuşkusunda V/Q Öncelikli Tanısal Yaklaşım



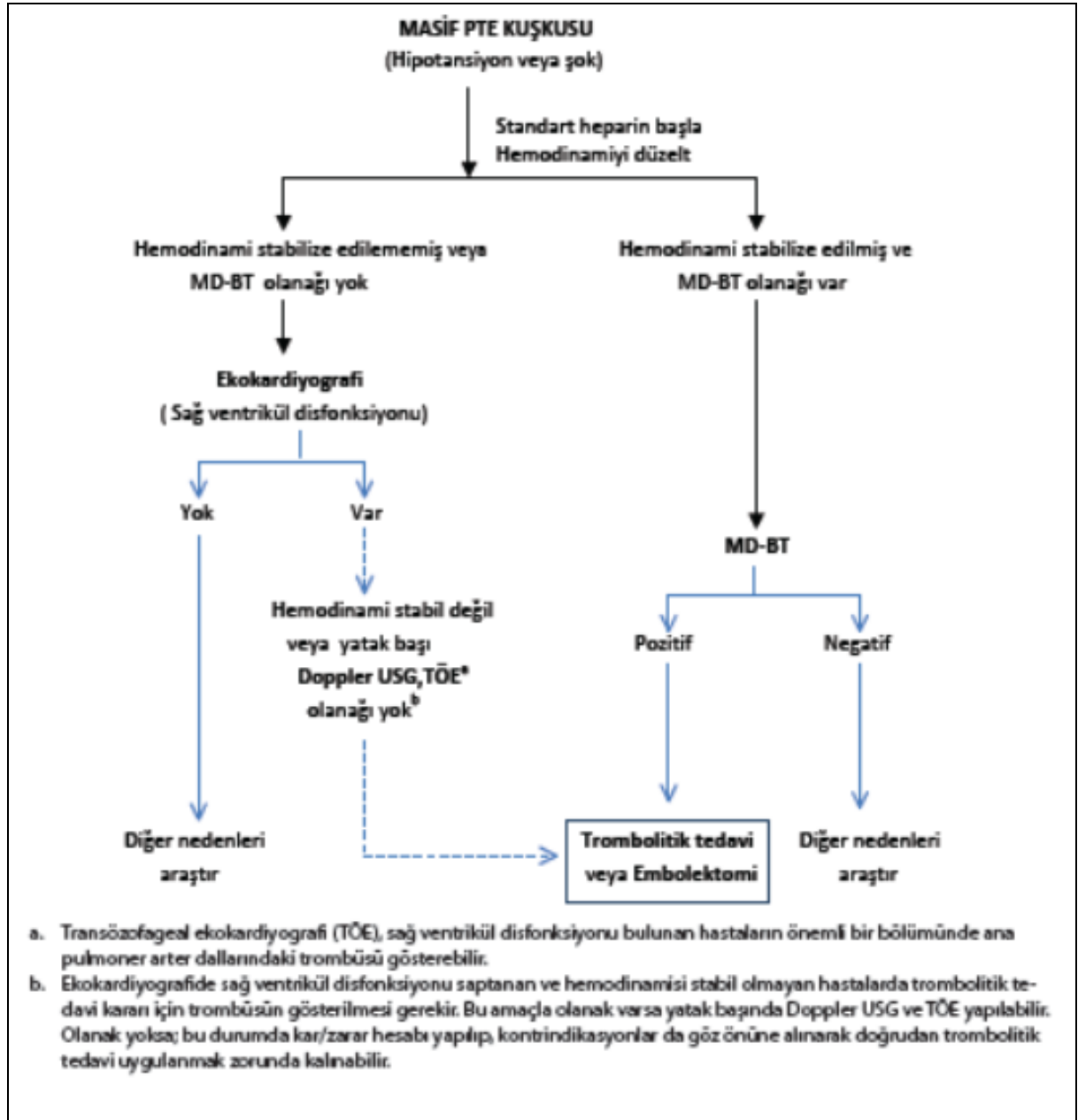
### • Hastanede Yatan Pulmoner Tromboembolizm Kuşkulu Hastalarda Tanı

PE şüpheli hastaların çoğunda (altta yatan ağır ek hastalığı -kronik kardiyovasküler hastalıklar- bulunan ve yaşlı) çeşitli nedenlerle D-dimer pozitif bulunabilir. Bu sebeple zaman kaybetmemek için bu hastalarda doğrudan görüntüleme yöntemlerine (Kompresyon USG, BT anjiyografi veya V/Q sintigrafisi) başvurulmalıdır(24).

- **Masif PTE Düşünülen Hastalarda Tanı**

Masif PE olgularının mortalitesi ilk bir saat içinde %50'den fazladır. Klinik olarak ani başlangıçlı progresif dispne, siyanoz, akut sağ kalp yetersizliği bulguları olan ve hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda masif pulmoner embolizmden kuşkulanması halinde, standart heparin ile antikoagulan tedavi kanama riski yüksek değilse derhal başlanmalıdır. Klinik olarak şüphe edilmesi halinde ilk aşamada olanak varsa ve hastanın hemodinamik durumu uygunsa bu aşamada ilk tercih MD-BT anjiyografi olmalıdır. MD-BT anjiyografide yaygın/büyük trombus varlığı ve klinik olarak masif PE kuşkusunun bulunması trombolitik tedavi kararı için yeterli olacaktır (Şekil 3) (24).

Şekil 3. Masif PTE Kuşkusunda Tanı Ve Tedavi Algoritması



## 2.10 Tedavi

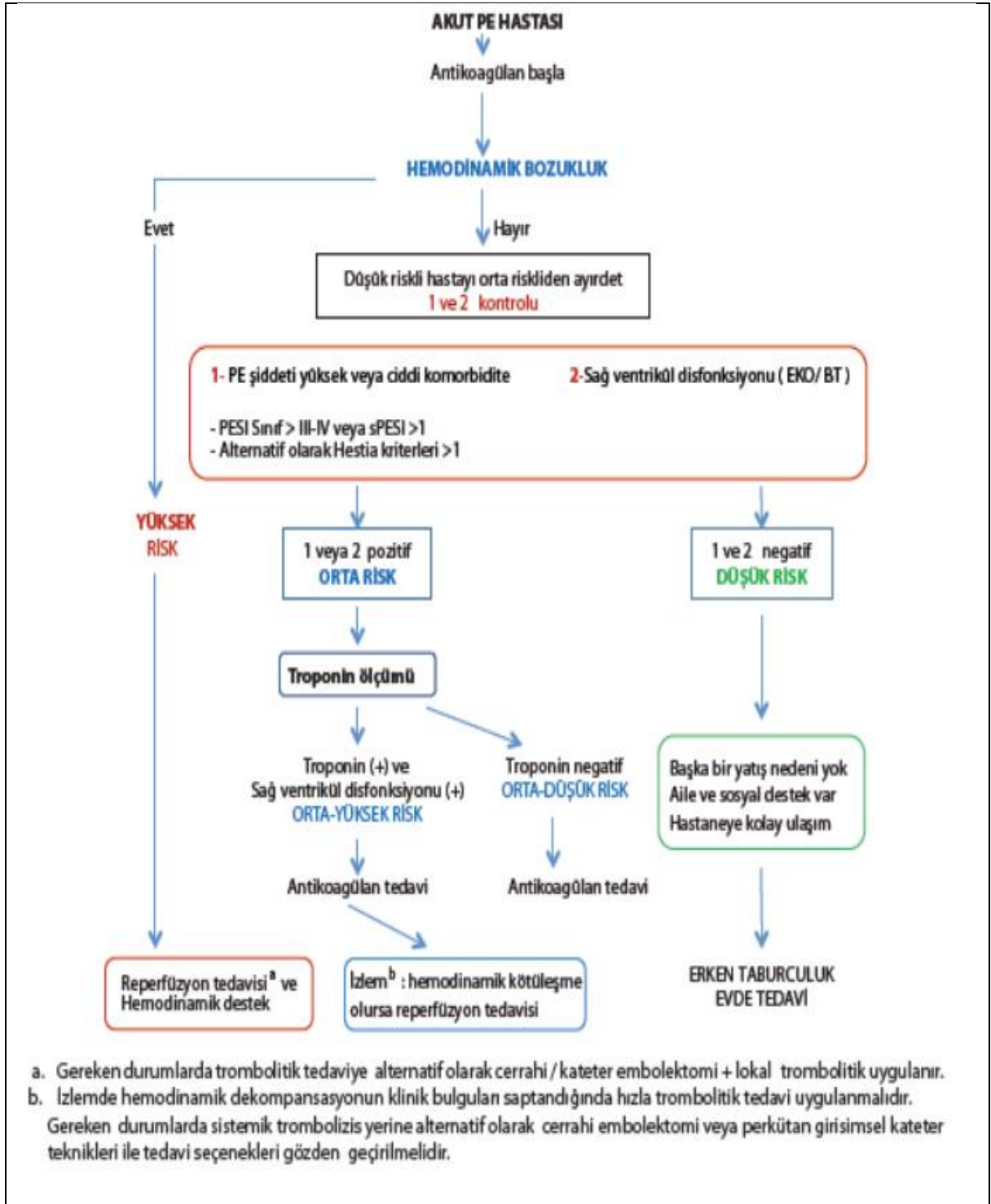
Hastalığın şiddeti (masif, submasif, nonmasif) ve tedavinin hastada oluşturabileceği kanama riski tedavi öncesinde birlikte değerlendirilir. Hastalık şiddetinin belirlenmesinde tedavi öncesi fizik muayene bulguları, EKG, oksijen saturasyonu, ekokardiyografi, spiral BT anjiyografi ve sağ ventrikül disfonksiyonu belirteçlerinden (troponin, BNP vb) yararlanılır(24).

30 günlük erken mortalite yönünden düşük riske sahip olup ayakta tedavi edilebilecek hastalar; pulmoner embolizm şiddet indeksine (PESI) göre sınıf I ve II'deki hastalar ya da basitleştirilmiş (sPESI) indeksine göre 0 puan alan hastalar ve/ veya ayakta tedavi dışlama kriterlerinin (HESTIA) biri bile pozitif bulunmayan hastalardır (Tablo 11), (Şekil 4) (24).

**Tablo 11.** Hestia Kriterleri

• Stabil olmayan hemodinami( sistolik TA <100 mmHg, NDS>100/dakika)
• Trombolitik veya embolektomi gereksinimi
• Aktif kanama veya yüksek kanama riski
• 24 saatten fazla O2 gereksinimi (SpO2> %90 için)
• Antikoagülan tedavi sırasında PE tanısı konulması
• Ağrı için İ.V.tedavi gereksinimi (>24 saat)
• Hastane tedavisi için medikal ve sosyal nedenlerin varlığı
• Kreatinin klirensi <30 ml/dak.
• Ciddi karaciğer yetersizliği
• Gebelik
• HIT öyküsü

Şekil 4. Risk Değerlendirmesine Göre, Önerilen Tedavi Stratejisi



Akut PE tedavisi dört farklı aşamadan oluşur. Bunlar; destek tedavi, antikoagulan tedavi, reperfüzyon tedavisi ve vena kava filtrelerinin kullanımı olarak sıralanabilir (Tablo 12).

**Tablo 12.** Akut PE Tedavisi

• <b>Destek Tedavi</b>	Yatak istirahati
	Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
	Oksijen
• <b>Antikoagulan Tedavi</b>	Anfraksiyone heparin (aFh)
	Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)
	Diğer antikoagulanlar
• <b>Reperfüzyon Tedavisi</b>	Trombolitik tedavi
	Cerrahi embolektomi
	Kateter ile trombektomi
• <b>Vena kava filtreleri</b>	

### 2.10.1. Destek Tedavisi

Yatak istirahati derin ven trombozu(DVT) için bacakta ağrı ve şişme olmadığı sürece gerekli değildir. Pulmoner tromboembolizmde (PTE) bilimsel bir veri olmamakla birlikte, yatak istirahatinin gerekliliği konusunda genel eğilim hastaların 24-48 saat süre ile ayağa kaldırılmamasıdır(46). Ciddi yan ağrısı olan hastada ise narkotiklerden önce nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar tercih edilmelidir(4).

Masif ve submasif bazı PTE hastalarında önemli komplikasyon V/P uyumsuzluğu sonucunda oluşan hipoksemi ve solunum yetersizliğidir.

Oksijen tedavisi bu durumda gereklidir vesatürasyon %92'nin üzerinde olacak şekilde nazal kanül veya yüz maskesi aracılığıyla düzenlenmelidir. Pulmoner vasküler direncin artması ve iskeminin sağ ventrikülde daha da kötüleşmesi oksijen tedavisi desteği ile önlenir. Nazal kanül veya yüz maskesi aracılığıyla oksijen tedavisi desteğine rağmen derinleşen solunum yetmezliğinde, oksijen desteği mekanik ventilasyon ile sağlanmalıdır(4).

VTE tanısı alan hastalarda sıvı tedavisi, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğuna bağlı olası hipovolemiyi düzeltmek için dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır(95). Masif PTE hastalarında, sıvı replasmanına rağmen hastanın hemodinamisinde bozukluk devam ederse acil olarak vazopressör ilaçlara başlamak gerekir. Sıvı tedavisinde yanıt olmamasına rağmen ısrarcı olmak hastanın ventrikül fonksiyonlarının daha da bozulmasına yol açacaktır. Bu amaçla sıvı tedavisine yanıt alınamayan durumlarda norepinefrin, dopamin ve epinefrin kullanılabilir(95).

Sildenafil infüzyonu, inhale nitrik oksit, inhale prostosiklin ve levosimendan'ın venöz tromboembolizmlili (VTE) hastalarda pulmoner arter basıncını düşürmek için kullanıldığı çalışmalar mevcuttur(96, 97).

### **2.10.2. Antikoagülan Tedavi**

Antikoagülan tedavi tanı alan hastalarda mortaliteyi özellikle erken dönemde engellemek, semptomatik, tekrarlayıcı ya da ölümcül VTE'yi önlemek amacıyla önerilir. Antikoagülan tedavi verilmesinde amaç varolan trombüsün büyümesini önlemektir. Önerilen tedavi süresi en az 3 ay olmalıdır. İlk 5-10 gün boyunca akut faz tedavisi olarak uygulanan parenteral antikoagülasyon seçenekleri olan; anfraksiyone heparin (aFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya fondaparinuks tedavisinden oluşur(98).

Antikoagölan olarak kullanılan ilaçlar; düşük moleköl ağırlıklı heparin (DMAH), standart heparin (fraksiyone olmamış), parenteral direkt trombin inhibitörleri, K vitamini antagonistleri (KVA = sodyum warfarin), fondaparinkus, danaparoid ve YOAk'dır (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, dabigatran).

- **Parenteral Antikoagölasyon**

### **Standart Heparin (SH)**

Heparinkanama riski yüksek hastalarda DMAH'lara göre daha avantajlıdır. Bunun nedeni ise hem yarı ömrünün kısa olması hem de aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile etkinliğinin izlenebilmesi ve aynı zamanda protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesidir. Trombolitik tedavi sonrasında akut masif PTE olgularında veya embolktomi uygulanacak hastalarda SH ile i.v. infüzyon tedavisi tercih edilmelidir(4).

Standart heparin ile tedavinin ilk 2-5 gününde kısa süreli, asemptomatik, hafif ve geçici bir trombositopeni gelişebilir. Bu durum benign trombositopeni olarak tanımlanır ve heparinin kesilmesi gerekmez. Tedavi uygulanan hastaların yaklaşık %1-5'inde ise tedavi başladıktan sonraki 5-15 gün içinde 'heparine bağılı immün trombositopeni' (HIT) olarak bilinen geç trombositopeni gelişebilir(4).

### **Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (DMAH)**

Düşük moleköl ağırlıklı heparinlerin SH'den farkı, faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilmeleridir. Eliminasyon yarı ömrü subkutan uygulama sonrası 3-6saat arasında olup, standart heparinin aksine dozdan bağımsızdır. Bu yüzden DMAH'ler kiloya uygun dozda laboratuvar izlem gerektirmeden uygulanabilir. Özel koşullar dışında protrombin zamanı (PZ) ve aPTZ'de herhangi bir uzamaya yol açmamaları nedeniyle, kullanımları sırasında monitorizasyona gerek yoktur(4).

DMAH'lerin profilaksi amacıyla kullanılan dozları sabittir ve subkutan yolla, vücut ağırlığına göre uygulanırlar. Günde tek doz uygulanan preparatları mevcut olmakla birlikte genellikle günde iki kez verilirler(4).

### **Fondaparinux**

Aktif faktör X'un (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Trombositopeniye neden olmama sebebi Platelet Faktör 4 (PF4) ile etkileşimi bulunmamasıdır. Günde tek doz subkutan uygulanır. Yarılanma süresi 15-20 saattir.Laboratuvar testleri ve doz ayarlaması gerektirmez(99). Ülkemizde hali hazırda sadece ortopedik kalça operasyonları sonrası profilaksi için onayı bulunmaktadır. HİT olgularında, yatan hastalarda sağlık raporu ile kullanılabilir(4).

- **Oral Antikoagülasyon**

### **K Vitamini Antagonistleri**

En sık kullanılan K vitamini antagonisti varfarin sodyumdur. Koagülasyon faktörleri olan II, VII, IX ve X, K vitaminine bağlıdır ve aktivasyonunu önleyerek etkinlik gösterir. Oral antikoagülanlar gebeliğin ilk üç ayında teratojenik etkilerinden dolayı kullanımları mutlak kontrendikedir. Laktasyon döneminde bebekte kanama riski oluşturmazlar. 48-72 saat içinde etkileribaşlar. Faktör II'nin 5 gün civarında yarılanma süresi olduğu için bu süreden önce ilacın total etkisi sağlanamaz. Tedaviye tek başına başladığında protein S ve C eksikliği nedeniyle hiperkoagülabiliteye neden olur. VTE olgularında başlangıç tedavisinde yer almaz. Klinisyenin tedavi sırasında ayrıntılı öykü alması, diğer ilaçların kullanımı konusunda dikkatli olması önemlidir(24).

## **Yeni Oral Antikoagülanlar**

Bu grup içerisinde yer alan apiksaban, edoksaban ve rivaroksaban direkt inhibitör etkiyi faktör Xa üzerinden oluştururlar. Trombin üzerine direkt/selektif inhibitör etkiyi dabigatran oluşturur. Varfarinle kıyaslandığında rivaroksaban ve apiksaban üzerine yapılan çalışmalarda büyük kanamalar daha seyrek görülmüştür(4). Dabigatranın oral kullanımının uzun süreli tedavide en az varfarin kadar etkin olduğu tespit edilmiştir (100).

Yeni oral antikoagülanların avantajları arasında; oral alınabilmesi, çabuk etkinlik, kan düzeyi takibi ihtiyacı olmaması, kısa yarılanma süresi, intrakranial hemoraji riskinin az olması, gıda ve ilaçlarla karşılıklı reaksiyonların seyrek olması sayılabilir(4).

Bu grubun dezavantajları ise; antidotu olmaması, yarılanma ömrünün kısa olması ve doz kaçırıldığında etkinliğinin ortadan kalkması, kilo fazlalığı, yaşlılık, böbrek yetmezliği, malignite gibi durumlarda doz düzenlenmesi gerekliliği ve yönetim şemalarının olmamasıdır(101). Gebelerde kullanımı hakkında yeterli bilgi olmadığı için kullanımları önerilmemektedir. Yüksek kanama riski olması nedeniyle ileri yaş grubundaki hastalarda dikkatli kullanılmalıdır(4).

### **2.10.3. Reperfüzyon Tedavisi**

#### **Trombolitik Tedavi**

Trombolitik tedavi masif PE olgularında uygulanır. Son bir ay içinde geçirilmiş intrakranial kanama ve aktif kanama mutlak kontrendikedir. Mevcut trombüsün hızla erimesini sağlayarak yeniden perfüzyonu sağlar. Semptomların başlangıcından itibaren ilk 5 gün en yüksek olmak üzere, 14 gün içinde trombolitik tedavinin etkili olduğu, bu süre uzadıkça etkinliğinin azaldığı kabul edilmektedir. 15 günü geçen sürelerde trombolitik tedavi uygulaması önerilmemektedir(24).

En iyi bilinen ve masif PTE'nin tedavisinde kullanılan trombolitik ilaçlar; rekombinan doku plazminojen aktivatörü (rt-PA), streptokinaz (SK) ve ürokinazdır (UK). Bu grup ilaçların plazma yarılanma süreleri, elde edilme yolları, önerilen tedavi doz ve süreleri Tablo 13'de gösterilmiştir(4).

Trombolitik tedavinin mutlak ve göreceli kontraindikasyonları Tablo 14'de verilmiştir (4).

**Tablo 13.** Masif PTE'de trombolitik tedavi

İlaç	Elde edilme şekli	Plazma yarılanma süresi (dk)	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu	Önerilen tedavi süresi
<b>SK</b>	C grubu $\beta$ hemolitik streptokok	18-25	250000 İU, 30 dk	100000 İU/saat	24 saat
<b>UK</b>	İnsan idrarı, insan embriyonu, böbrek hücre kültürü	13-20	4400 İU, 10 dk	4400 İU/kg/dk	12 saat
<b>rt-PA</b>	Rekombinan DNA teknolojisi	2-6	Gerekmiyor <sup>b</sup>	50 mg/saat <sup>c</sup>	2 saat

<sup>a</sup> Tüm ilaçlar periferik damardan intravenöz yolla verilirler. SK: Streptokinaz; UK: Ürokinaz; rt-TPA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü

<sup>b</sup> rt-PA bazı gruplar tarafından alternatif olarak 1-2 dakikada 10 mg yükleme dozu ve takiben 90 mg/iki saatlik infüzyon olarak uygulanmaktadır.

<sup>c</sup> 65 kilogramın altındaki hastalarda iki saatlik toplam doz: 1,5 mg/kg olarak hesaplanır.

**Tablo 14.**Trombolitik tedavinin kontraendikasyonları

<b>Göreceli</b>	<b>Mutlak</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Son altı ay içindeki geçici iskemik atak</li><li>• Gebelik veya postpartum döneminin ilk haftası</li><li>• Dışarıdan komprese edilemeyecek invazif girişim yeri</li><li>• Travmatik resüsitasyon</li><li>• Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç &gt;180 mmHg)</li><li>• İlerlemiş karaciğer hastalığı</li><li>• İnfektif endokardit, diyabetik retinopati</li><li>• Aktif peptik ülser</li><li>• Geçirilmiş iç kanama</li><li>• Oral antikoagülan tedavi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyon/anevrizma</li><li>• Aktif iç kanama/bilinen kanama riski</li><li>• Son bir ayda gastrointestinal kanama</li><li>• Hemorajik veya nedeni bilinmeyen inme</li><li>• Son altı ay içindeki iskemik inme</li><li>• Santral sinir sistemi tümörleri</li><li>• Son üç hafta içindeki majör travma/cerrahi/kafa travması</li><li>• Aktif intrakraniyal kanama/kuşkusu</li></ul>

### **Embolektomi**

Kontraendike durumlar nedeniyle trombolitik tedavi verilemiyorsa veya yanıt alınamadıysa cerrahi yada kateter embolektomi indikasyonu vardır(4, 83).İlk tedavi seçeneği olarak, patent foramen ovale içinde görülen paradoksal emboli olgularında ve sağ kalp boşluklarında trombüs saptandığı durumlarda cerrahi embolektomi düşünülebilir(83, 102).Embolektomi düşünülmeyen kontrendike olan durumlar: sağ kalp yetmezliği ve durdurulamaz pulmoner kanama, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastalarında oluşan akut embolik atak, kardiyopulmoner bypass sırasında heparinizasyona bağlı kanama riskinin arttığı durumlar ve başta gastrointestinal sistem olmak üzere aktif bir kanama odağının varlığıdır(103, 104).

## **Perkütan Kateter ile Girişimsel Tedavi**

Bazı seçilmiş submasif ve masif PTE olgularında, trombolitik tedaviye yanıt alınamamış ise veya trombolitik tedaviye kontraendikasyon varsa cerrahi embolektomiye alternatif olarak perkütan girişimsel kateter teknikleri ile reperfüzyon tedavisi yapılmalıdır(4).

### **2.10.4. Vena Kava Filtreleri**

Antikoagülan ile kanama gelişen ya da antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu proksimal DVT'li PE hastalarında veya yeterli antikoagülasyona rağmen tekrarlayan PE ve/veya DVT saptanan hastalarda vena kava inferior'a filtre takılması önerilir (24).

Filtre takılacak hastalarda DVT'nin yeri bilinmelidir. VKİ filtreleri genellikle perkütan veya cerrahi yollarla renal venlerin altındaki düzeylere yerleştirilir. Eğer trombüs kalp odacıkları, renal venler ya da üst ekstremitte venlerinden kaynaklanıyorsa, vena kava inferiora takılacak filtrenin yararı olmayacaktır(4).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1.Araştırmanın Türü ve Etik Yönü**

Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesine acil servis ve göğüs hastalıkları polikliniklerine başvuran akut pulmoner emboli tanısı almış hastaların incelendiği prospektif bir çalışmadır. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 06.06.2020 tarihli 2020/2577 karar sayılı onayı alındı.

#### **3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi**

Bu çalışma 01 Mayıs 2020 - 26 Mayıs 2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesine acil servis ve göğüs hastalıkları polikliniklerine başvuran ve bu hastalardan akut pulmoner emboli tanısı bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi ile kesinleşmiş hasta grubunu kapsamaktadır.

#### **3.3 Çalışmadan Dışlama Kriterleri**

Çalışmamızın dışlama kriterleri şunlardır:

- 18 yaş altı hastalar
- Gebeler
- Hasta dosyasına ulaşılamayan hastalar
- Hastanın başvuru anında istenilen laboratuvar değerleri eksik olanlar
- Pulmoner BT anjiyografide kronik emboli saptanan hastalar
- Mortalite bilgilerine ulaşılamayan hastalar

Pulmoner emboli tanısı kesinleşmiş toplam 103 hasta saptanmış olup; 11 hasta başvuru esnasında istenilen laboratuvar değerleri eksik olduğundan, 1 hastada radyolojik incelemede kronik emboli ile uyumlu dolum defekti saptandığından, 4 hastada venöz doppler USG yapılamadığı için çalışmadan çıkarılmıştır. Toplam 87 hasta çalışmaya dahil edildi.

### **3.4 Verilerin Toplanması**

Çalışmamız hastaların klinik değerlendirmesi hasta başvuru dosyaları ve hasta kayıt-bilgi sistemine kayıtlı konsültasyon notlarından yapıldı. Hastaların fizik muayene bulguları, vital bulguları, mevcut hastalıkları, vücut kitle indeksi, SPESİ için gereken parametreler; yaş, kanser öyküsü, kalp yetmezliği öyküsü, kronik akciğer hastalığı öyküsü, sistolik kan basıncı ölçümü, nabız sayısı, arteriyel kan gazındaki oksijen saturasyonu bilgileri incelendi. Hastanemiz tarafından kullanılan hasta kayıt-bilgi sistemi ve hasta anamnez bilgileri kullanılarak hastaların biyokimyasal parametreleri olan hemogram, d-dimer, laktat, pro-bnp, troponin ölçümüne ulaşıldı.

Pulmoner BT-anjiyografi bulgularına hasta kayıt-bilgi sistemi üzerinden ulaşıldı. Görüntüler uzman iki radyoloji doktoru tarafından incelendi. Görüntülerin pulmoner arter tanısı için yeterliliği, embolinin akut veya kronik olup olmadığı tespit edildi, dolum defektinin lokalizasyonuna göre, ana pulmoner arter, segmenter ve subsegmenter olarak yorumlarda bahsedildi. Hastaların bilateral alt ekstremitte venöz doppler USG kayıtlarına hasta kayıt-bilgi sistemi üzerinden ulaşıldı.

Son olarak hastaların klinik gidişi değerlendirildi. Başvuru anından itibaren 30 günlük sağ kalım ve tüm nedenlere bağlı mortalite incelendi.

### 3.5 Verilerin Analizi

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma, minimum-maximum, ortanca (1-3. çeyrek) kullanılarak gösterildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ( $\chi^2$ ) testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Normal dağılan bağımsız iki gruptaki sayısal verilerin dağılımı Independent Samples T testi ile normal dağılmayan bağımsız iki gruptaki sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi değerlendirildi.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 87 hastanın 37'si (%42.5) erkek, 50'si (%57.5) kadındı. sPESI risk sınıflamasına göre düşük riskli (s-pesi=0) 44 (%50.6), yüksek riskli(s-pesi $\geq$ 1)43 (%49.4) hasta, APE saptanan hastalarda yapılan alt ekstremitte venöz doppler USG değerlendirmesinde 87 hastanın 62'sinde (%71.3) eşlik eden DVT saptanmazken, 25 (%28.7) hastada eşlik eden DVT saptanmıştır. Otuz günlük takip sonunda çalışmaya alınan 87 hastanın 76'sı (%87.4) sağ, 11 (%12.6) hasta vefat etmiştir. Çalışmaya alınan hastaların eşlik eden hastalıklarına bakıldığında malignite 21(%24.1) hastada, kronik akciğer hastalığı 11 (%12.6) hastada, kronik kalp hastalığı 32(%36.8) hastada, diyabet 17 (%19.5) hastada saptanmıştır(Tablo 15).

**Tablo 15.** Pulmoner Emboli Saptanan Hastaların Cinsiyet, sPESI, Dvt, 30 Günlük Sağkalım Ve Eşlik Eden Hastalıklara Göre Dağılımı

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	50	57.5
Erkek	37	42.5
Toplam s-pesi		
S-pesi=0	44	50.6
S-pesi $\geq$ 1	43	49.4
Dvt varlığı		
Yok	62	71.3
Var	25	28.7
30 günlük sağkalım		
Sağ	76	87.4
Eksitus	11	12.6
Malignite		
Yok	66	75.9
Var	21	24.1
Kronik akciğer hastalığı		
Yok	76	87.4
Var	11	12.6
Kronik kalp hastalığı		
Yok	55	63.2
Var	32	36.8
Diyabet		
Yok	70	80.5
Var	17	19.5

Tanımlayıcı istatistikler sayı(%) şeklinde verilmiştir.

Hastalarımızın yaş ortalaması  $64.95 \pm 15.06$  saptandı, Çalışmaya katılan hastaların BMI ortalaması  $28.73 \pm 5.38$  olarak saptandı (Tablo 16). sPESI risk sınıflamasına göre sPESI =0 hesaplanan hastalar düşük riskli grup olarak belirlendi ve bu grupta yer alan hastaların yaş ortalaması  $60.91 \pm 14.32$  olarak saptandı. sPESI  $\geq 1$  puan alan hastalar yüksek riskli grup olarak belirlendi ve bu grupta yaş ortalaması  $69.09 \pm 14.83$  olarak saptandı ( $p=0.010$ ) (Tablo 17).

**Tablo 16.** Pulmoner Emboli Saptanan Hastaların Yaş ve BMI Dağılımı

	Ortalama $\pm$ ss	min-max
Yaş	$64.95 \pm 15.06$	20-95
BMI	$28.73 \pm 5.38$	20-53.3

**Tablo 17.** Hastaların sPESİ Risk Sınıflamasına Göre Yaş Dağılımı

	Düşük Riskli Ortalama $\pm$ Ss	Yüksek Riskli Ortalama $\pm$ Ss	T/Z	P
Yaş	$60.91 \pm 14.32$	$69.09 \pm 14.83$	-2.617	<b>0.010</b>

Hastaların sPESİ risk sınıflamasına göre D-Dimer değerlerine bakıldığında düşük riskli grupta ortanca değer 1071.00 (734.00-2288.75), yüksek riskli grupta ortanca değer 1954.00 (980.25-5578.25) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.018$ ). Pro-BNP düşük riskli grupta 372 (70.5 –1692), yüksek riskli grupta 1029 (313.5 – 5789) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p=0.027$ ). Laktat düşük riskli grupta 1.3 (1.1 – 1.97), yüksek riskli grupta 1.8 (1.3 – 2.35) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.020$ ). Troponin düşük riskli grupta 0.17(0.13-0.29), yüksek riskli grupta 0.167(0.12-0.41) olarak hesaplandı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.872$ ). NLR düşük riskli grupta  $5.73 \pm 4.91$ , yüksek riskli grupta  $7.09 \pm 5.99$  olarak hesaplandı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.247$ ). PLR düşük riskli grupta

165.16±129.5, yüksek riskli grupta 178.90 ±104.6 olarak hesaplandı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p=0.588)

**Tablo 18.** Hastaların S-Pesi Risk Sınıflamasına Göre Hastaların D-Dimer, Pro-Bnp, Laktat, Troponin, NLR, PLR Değerlerinin Dağılımı

	Düşük Riskli Ortalama±Ss/ortanca(1-3. Çeyrek)	Yüksek Riskli Ortalama±Ss /ortanca(1-3. Çeyrek)	T/Z	P
D-dimer	1071.00 (734.00-2288.75)	1954.00 (980.25-5578.25)	-2.376	<b>0.018</b>
Pro-BNP	372 (70.5 – 1692)	1029 (313.5 – 5789)	-2.217	<b>0.027</b>
Laktat	1.3 (1.1 – 1,97)	1.8 (1.3 – 2.35 )	-2.326	<b>0.020</b>
Troponin	0.17(0.13- 0.29)	0.167(0.12-0.41)	-0.161	0.872
NLR	5.73 ± 4.91	7.09 ± 5.99	-1.165	0.247
PLR	165.16 ±129.5	178.90 ±104.6	-0.543	0.588

Otuz günlük takip sonucunda hastaların 11'i (%12.6) tüm sebeplere bağlı vefat ederken 76'sı (%87.4) sağ olarak takibi tamamlanmıştır. Hastaların yaş dağılımı sağ olan grupta 64.79±14.77, vefat eden grupta 66.09±17.71 olarak hesaplanmıştır, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.791). BMI dağılımı sağ olan grupta 28.31 ± 7.08, vefat eden grupta 26.90±5.58 olarak hesaplandı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.530). D-Dimer sağ grupta 1265.50 (900.25-3367.25), vefat eden grupta 1503.50 (648.25-4451.25) olarak hesaplandı, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.845). Pro-BNP sağ kalan grupta 526 (114.25-1690), vefat eden grupta 7194(2790.50-11214.25) olarak hesaplandı, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001). Laktat sağ kalan grupta 1.5 (1.10-2.12), vefat eden grupta 1.7 (1.6 -1.9) olarak hesaplandı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.246). Troponin sağ kalan hasta kolunda 0.167(0.129-0.245), vefat eden grupta 0.17 (0.117 – 0.447) olarak hesaplandı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.633). NLR sağ grupta 6.30±4.94, vefat eden grupta 7.14±8.65 olarak hesaplandı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.638). PLR sağ kalan hasta grubunda

175.05±113.11, vefat eden grupta 150.55±148.60 hesaplandı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.521).

**Tablo 19.** Sağkalıma Göre Hastaların Yaş, BMI, D-Dimer, Pro-BNP, Laktat, Troponin, NLR, PLR Değerlerinin Dağılımı

	Sağ ortalama±ss/ortanca(1- 3. Çeyrek)	Vefat ortalama±ss/ortanca(1-3. Çeyrek)	t/z	p
Yaş	64.79±14.77	66.09±17.71	-0.266	0.791
BMI	28.31 ± 7.08	26.90±5.58	0.630	0.530
D-dimer	1265.50 (900.25- 3367.25)	1503.50(648.25- 4451.25)	-0.195	0.845
Pro-BNP	526 (114.25-1690)	7194(2790.50- 11214.25)	-3.297	<b>0.001</b>
Laktat	1.5 (1.10-2.12)	1.7 (1.6 -1.9)	-1.161	0.246
Troponin	0.167(0.129-0.245)	0.17(0.117 – 0.447)	-0.478	0.633
NLR	6.30±4.94	7.14±8.65	-0.473	0.638
PLR	175.05±113.11	150.55±148.60	0.644	0.521

## 5. TARTIŞMA

Mevcut kılavuzlar, akut pulmoner emboli tanısı konduktan sonra hastaları risk gruplarına ayırmak için prognostik değerlendirmeyi önermektedir(105). Son ESC kılavuzlarında düşük, orta veya yüksek risk olarak birincil sınıflandırma sPESI'ye dayanmaktadır. Başka bir deyişle, birçok hasta radyolojik, biyokimyasal veya kombine parametrelerden dolayı yüksek riskli olarak sınıflandırılrsa da, bu mortalite ve yan etkiler açısından aynı şekilde açıklanamaz. Bu noktadan hareketle, radyolojik, kardiyovasküler parametrelerin risk sınıflandırmasındaki rolünü hem ayrı ayrı hem de diğer biyobelirteçlerle birlikte araştırmak daha mantıklı olacaktır(106).

Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, 2.288 hastada genel mortaliteyi %6.5 olarak buldu. Bazı çalışmalarda %18'e varan ölüm oranları tanımlanmıştır. Yaklaşık 20.000 hastayla yapılan başka bir meta-analizde %10,7'lik bir ölüm oranı tanımlandı(107). Bizim çalışmamızda %12,6'lık bir mortalite oranı görüldü. Bu nedenle, bizim çalışmamızda bulunan mortalite oranı literatür bilgileri ile benzerdir. Bu çalışmanın sonuçları, ölüm riski taşıyan APE hastalarını belirlemeye yönelik çabaların artırılmasına destek sağlamaktadır. APE ve ciddi komorbiditesi olan hastalarda koruyucu stratejiler uygulanırken, bu çalışmanın sonuçları uygun parametrelerin seçimini desteklemektedir.

Çalışmamızda yaş ortalaması  $64.95 \pm 15.06$  saptandı ve 56 hasta (%64.3) 60 yaş ve üzerindediydi. Yaptığımız çalışma sonuçlarına benzer olarak Guo DJ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da PE sıklığı yaşlı hastalarda daha fazla olduğu gözlenmiştir(108). Hsu ve ark. yaptığı çalışmada yaş dağılımı  $66 \pm 14$ , Hakemi ve ark.  $56 \pm 13$ , Abul ve ark.  $64.4 \pm 14.8$  bulmuşlardır(109-111). Çalışmamızın yaş dağılımı bu çalışmalarla uyumlu olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda PE saptanan hastaların 37'si(%42.5) erkek, 50'si (%57.5) kadındır, Choi WH ve ark. %58.9'u kadın, Amorim ve ark. %47'si erkek %53'ü kadın, Bova ve ark. %35'i erkek %65'i kadın, Keller ve ark. %38.5 erkek, %61.5 kadın, Kostrubiec ve ark. %31'i erkek %69'u kadın olarak saptamışlar (21, 112-115). Bizim çalışmamızda da bunlara benzer şekilde kadın oranı daha yüksek saptandı.

Çalışmamızda akut pulmoner emboli tespit edilen hastaların %12.6'sının 30 gün içinde öldüğü tespit edildi.Mortalite ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında;Dahhan ve arkadaşlarının çalışmasında ise 30 gün içinde eksitus olan hastalar %20.2, Tanabe ve arkadaşlarının yaptıklarıçalışmada ise 30 günlük mortalite %6,1 olarakbulunmuştur(116, 117). PTE tanı ve tedaviuzlaşıraporunda da tedavi edilen hastalarda mortalite %2-8 olarak belirtilmektedir(4). Bizim çalışmamız ise uzlaşıraporu oranlarından bir miktar yüksek olarak bulunmuş ve bahsedilen diğer iki çalışmanın ise arasında bir sonuç vermiştir. Sonuçlarda yaş ortalamasının ve eşlik eden hastalıkların belirleyici olduğunu ve üniversite hastanesi olmamız nedeniyle daha ağır hasta grubunun hastanemize başvurduğunu düşünüyoruz.

Klinik pratikte 11 parametreyi değerlendirmenin zorluğu nedeniyle Jimenez ve ark. yakın zamanda PESI'nin basitleştirilmiş(sPESI) versiyonunu geliştirdi ve bunun PESI'den daha aşağı olmadığını gösterdi(118). APE'li hastalarda doğru risk sınıflandırması, her bir birey için optimal yönetim stratejisinin seçilmesinde ve potansiyel olarak hasta sonucunun iyileştirilmesinde birinci derecede önemlidir(119).

Klinik uygulama kılavuzları, orta-yüksek riskli PE'li hastaların yakından izlenmesini ve hemodinamide bozulma meydana gelirse derhal tedavi edilmesini önermektedir.Bununla birlikte, bu hastaların ne kadar süreyle izlenmesi gerektiği ve antikoagülan tedaviye erken yanıtı değerlendirmek için en uygun yöntem net değildir(120).

Masif APE'li hastalar yüksek ölüm riski altındadır ve mevcut kılavuzlara göre agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. Normotansif hastaların sınıflandırması, biyobelirteç seviyelerine dayanmaktadır(21).

APE'nin prognozunu tahmin etmek için daha az maliyet etkin ve rutin olarak ölçülebilir parametrelere ihtiyaç vardır(121).

Bu çalışmada APE'de prognostik rolü olduğu gösterilen, değerlendirilmesi kolay parametreler olan NLR, PLR'nin APE'li hastalarda prognostik değerini değerlendirdik. APE ile hematolojik parametrelerdeki değişiklikler arasındaki ilişkinin altında yatan ana mekanizmanın inflamasyon olduğu öne sürülmüştür. Enflamasyon, PE'nin trombozunun ilerlemesinde ve patofizyolojisinde anahtar rol oynar ve PE hastalarında farklı hematolojik parametrelerin prognostik değerleri enflamatuvar durumla ilişkilendirilmiştir. APE'de inflamasyonun rolü iyi bilindiğinden, bu hastalarda nötrofiller, lenfositler ve trombositler yararlı prognostik göstergeler olarak önerilmiştir. Nötrofiller, eozinofiller ve monositler dahil olmak üzere farklı beyaz kan hücresi türlerinin iltihaplanma ile ilişkili olduğu düşünüldüğünde, her biri iki bağımsız iltihaplanma belirtecini birleştirdiğinden NLR ve PLR özellikle uygundur. Ayrıca trombosit sayısı yüksek ve lenfosit sayısı düşük olan hastalarda kardiyovasküler mortalite oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir(122).

Karataş ve ark. APE'li 203 hastada başvuru sırasında tam kan sayımı parametrelerinin prognostik değerini araştırdı ve NLR ve PLR'nin hem kısa hem de uzun vadeli mortalitenin bağımsız prognostik faktörleri olduğunu ve NLR'nin PLR'den daha iyi bir prognostik değere sahip olduğunu gösterdi(123). Ma ve ark.(124) ve Kayrak ve ark.(105) NLR'nin akut PE'li hastalarda 30 günlük mortalitenin bir öngörücüsü olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Telo ve ark.(121) yüksek riskli APE hastalarında PLR ve NLR'nin arttığını gösterdi.

Diğer birkaç çalışma, APE'de NLR ve PLR'nin prognostik rolü hakkında benzer bulgular bildirmiş ve bunların APE'nin prognostik değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Tam Kan Sayımı testinin yaygın olarak bulunabilirliği ve ucuz doğası nedeniyle, NLR'nin akut PE prognozunu öngörmedeki rolü prospektif randomize çalışmalarda araştırılmalıdır(105).

Bizim çalışmamız önceki çalışmalarla uyumlu olarak, yüksek riskli APE hastalarında NLR ve PLR düzeylerinin arttığını ve vefat eden grupta NLR düzeylerinin yüksek olduğunu gösterdi ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Troponin değerlendirmesinin APE'de ekokardiyografinin öngörücü değerini iyileştirdiği gösterilmiş ve biyobelirteçlerin ekokardiyografiye dayalı risk değerlendirme stratejisine dahil edilmesi yakın zamanda önerilmiş olsa da, biyobelirteç seviyeleri için herhangi bir karar verme eşik değeri belirlenmemiştir(21). Troponin düzeyinin yükselmesi en az 6 saat sürer, bu nedenle başvuru sırasındaki normal troponin seviyeleri APE'de kötü sonuçları dışlamaz(125).

Çalışmamızda düşük ve yüksek riskli APE hastalarında ve sağ kalan ve vefat eden hasta grubundatroponin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Bunun sebebi olarak troponin düzeyinin yükselmesinin geç olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Yapılan bir meta-analiz, yüksek BNP veya NT-proBNP düzeylerinin, kısa vadeli ölüm ve olumsuz sonuç olayları açısından yüksek risk altında olan akut PE'li hastaları belirlemeye yardımcı olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, bu sonuçlarla uyumlu olarak, yüksek negatif prediktif değer, klinisyenlerin muhtemelen sorunsuz izlemi olan hastaları seçmeleri için faydalı olabilir. BNP veya NT-proBNP gibi RV disfonksiyon hastalarını erken tanımlayabilen ve risk sınıflandırmasına katkıda bulunabilen

biyobelirteçlerin mevcudiyeti, özellikle ekokardiyografi değerlendirmesi mevcut olmadığında potansiyel olarak önemlidir. BNP veya NT-proBNP değerlendirmeleri, akut PE'li seçilmiş bireyler arasında risk değerlendirmesinin bir parçası haline gelmelidir ancak özellikle erken trombolizin olası yararlarını test etmek için troponinler ve ekokardiyografi dahil olmak üzere gelecekteki çalışmalarda optimal risk sınıflandırması için diğer bağımsız öngörücülerle birleştirilmelidir(119). Çalışmamızda önceki çalışmalarla uyumlu olarak, yüksek riskli APE hastalarında ve sağ kalan hastalar ile karşılaştırıldığında vefat eden grupta pro-BNP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını gösterdik.

Farklı çalışmalar, yükselmiş bir D-dimerin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir, bu da bu biyobelirtecin pulmoner emboli risk sınıflandırması için potansiyelini ortaya koymaktadır. Bu çalışmalar, akut pulmoner emboli hastalarında D-dimer düzeylerinin pıhtı yükünün şiddeti ile ilişkili olabileceğini ve yüksek düzeylerin trombusün proksimal yerleşimini düşündürebileceğini düşündürmektedir. Ancak pulmoner embolinin D-dimer düzeyine göre prognozu bunun tam tersi sonuçlar doğurmaktadır(126). Bazı çalışmalar D-dimer ile pulmoner emboli şiddet durumu arasında ilişki saptamışken(127, 128), diğerleri ilişki bulamamaktadır(129).

Keller ve ark. tarafından yazılan mevcut makale, akut pulmoner emboli durumu sırasında sadece DVT'nin D-dimer seviyeleri üzerinde önemli bir etkisi olduğunu gösterdi(127).

Çalışmamızda önceki çalışmalarla uyumlu olarak, yüksek riskli APE hastalarında D-dimer düzeylerinin düşük riskli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttığını gösterdik. Ancak sağkalıma göre sınıflandırmada vefat eden grupta D-dimer ortalaması yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Laktatların PE'deki rolüyle ilgili az sayıda çalışma, başlangıçta artan laktat konsantrasyonunun olumsuz bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir(130-132). Laktatların rolü, gaz analizinden ve asit-baz durumundan bağımsız olarak değerlendirildi. Çalışmamızda yüksek riskli olan gruptaki hastaların laktat değerleri düşük riskli gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti ancak sağkalıma göre sınıflandırmada vefat eden grupta laktat ortalaması yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Agresif bir tedaviden fayda görebilecek hastaların belirlenmesi söz konusu olduğunda, laktat seviyesinin klinisyene yararlı bilgiler sağlayabileceği sonucu daha çok çalışma ve veriye muhtaçtır.

Çalışmamızın sonuçlarında önceki çalışmaları destekleyici bulgular mevcuttur ayrıca APE hastalarının risk sınıflandırmasında ve uygun prognostik biyobelirteçlerin seçiminde daha çok çalışma yapılması hususunda umut vericidir. Yakın gelecekte daha geniş hasta sayılarıyla ve çok merkezli yapılacak incelemelerin yaptığımız çalışmayı destekleyeceğini düşünmekteyiz.

### **KISITLILIKLAR**

Çalışmamız prospektif olarak planlanmış olmasına rağmen kısıtlılıklarından biri dahil edilen hasta sayısının az olmasıdır. Daha büyük bir örneklem büyüklüğü ile istatistiksel analizlerin gücü artırılmalıdır. APE tanısı konmadan önce hastaların laboratuvar değerleribilinmiyordu. Bu nedenle, laboratuvar değerlerinin başlangıç ve APE tanısı sonrası karşılaştırılması mümkün olmamıştır. APE tanısı aldıktan sonra taburcu edilen hastaların; taburculukları sonrasındaki 30 gün içinde bir başka tanı alıp almadıkları, hastaneye yatırılıp yatırılmadığı ve ölenlerin ölüm nedenleri araştırılmamıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akut Pulmoner tromboemboli karşımıza geniş bir klinik spektrumla gelebilir, asemptomatik olabileceği gibi ölüme kadar gidenciddi bir tabloda karşımıza çıkabilmektedir. Günümüzde tetkiklerin kalitesi ve sayısı artmış olsa da Akut pulmoner emboli tanısında ilk adım klinik kuşkuyla atılmaktadır. Acil servise spesifik olmayan göğüs ağrısı, nefes darlığı, senkop gibi şikayetlerle başvuruda aklımıza pulmoner emboli tanısı gelmelidir. Akut pulmoner emboli klinik bulgular ilerlemeden erken tanı alındığında prognozu iyi olmaktadır. Şüphelenilen hastaların aile öyküleri, özgeçmişi ve risk faktörleri ayrıntılı sorgulanmalıdır. Özellikle ileri yaşta ve kanser gibi ek hastalıklara sahip kötü prognozlu hastaların erken tanı ve erken tedaviye başlanmasının hasta yararına ve hastalık seyrinde olumlu sonuçlarının olacağını düşünüyoruz. Başvuru esnasında hemodinamisi stabil olmayan ve tansiyon desteğine ihtiyacı olan hastalar kötü prognoza sahip olan hastalardır. Bu gruptakilerin tedavilerinde gecikilmemesi ve uygun grupta ise trombolitik tedavilerin değerlendirilmesinin daha iyi olacağını düşünüyoruz.

Hastaların prognozlarının belirlenmesinde PESI ve sPESI klinik skorlamasının yanında hastanın laboratuvar tetkik sonuçları dikkatle incelenmelidir. D-dimer, laktat ve sağ ventrikül disfonksiyonunun da bir göstergesi olan kardiyak troponin ve pro-BNP değerleri literatürde birçok çalışma incelendiğinde PTE hastalarında yüksek olarak bulunmuştur. Prognoz üzerine yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızla benzer olarak bir aylık dönemde eksitus olan hastalarda pro-BNP değerleri sağ kalan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir. Bizim çalışmamızda duyarlılık ve özgüllük değerleri düşük olduğu için klinik olarak kullanılabilir bir cut-off değeri belirlenemedi. Buna rağmen yüksek pro-BNP değerlerine sahip hastalarda 30 günlük mortalitenin yüksek olduğu söylenebilir ve tanı sonrasında sPESI değerlendirmesi sonucu yüksek riskli grupta

olan hastaların pro-BNP değerleri yüksek saptanması halinde takiplerinin daha yakından ve dikkatli yapılması, gerektiğinde bu hasta grubunda yatış sürelerinin daha uzun tutulabileceğini düşünmekteyiz.



## 7. KAYNAKLAR

1. Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012;25(3):235-42. Epub 2012/09/11. doi: 10.1016/j.beha.2012.06.007. PubMed PMID: 22959540.
2. Nijkeuter M, Sohne M, Tick LW, Kamphuisen PW, Kramer MH, Laterveer L, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: Clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. *Chest.* 2007;131(2):517-23. Epub 2007/02/14. doi: 10.1378/chest.05-2799. PubMed PMID: 17296656.
3. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis.* 1975;17(4):259-70. Epub 1975/01/01. doi: 10.1016/s0033-0620(75)80017-x. PubMed PMID: 1089991.
4. TTD - PULMONER TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU. 2015.
5. Barritt DW, Jordan SC. Clinical features of pulmonary embolism. *Lancet.* 1961;1(7180):729-32. Epub 1961/04/08. doi: 10.1016/s0140-6736(61)92891-4. PubMed PMID: 13687311.
6. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA.* 1998;279(6):458-62. Epub 1998/02/18. doi: 10.1001/jama.279.6.458. PubMed PMID: 9466640.
7. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170(15):1383-9. Epub 2010/08/11. doi: 10.1001/archinternmed.2010.199. PubMed PMID: 20696966.
8. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: risk assessment and management. *Eur Heart J.* 2012;33(24):3014-22. Epub 2012/09/11. doi: 10.1093/eurheartj/ehs258. PubMed PMID: 22961946.
9. Sekhri V, Mehta N, Rawat N, Lehrman SG, Aronow WS. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci.* 2012;8(6):957-69. Epub 2013/01/16. doi: 10.5114/aoms.2012.32402. PubMed PMID: 23319967; PubMed Central PMCID: PMC3542486.
10. Masotti L, Panigada G, Landini G, Pieralli F, Corradi F, Lenti S, et al. Simplified PESI score and sex difference in prognosis of acute pulmonary embolism: a brief report from a real life study. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(4):606-12. Epub 2015/08/10. doi: 10.1007/s11239-015-1260-0. PubMed PMID: 26255069.
11. Alonso Martinez JL, Annicchero Sanchez FJ, Urbietta Echezarreta MA, Garcia Sancho tena JL, Ezcurra Ibanez M, Lasa Inchausti B. [Clinical usefulness of troponin I in acute pulmonary embolism]. *Med Clin (Barc).* 2009;133(6):201-5. Epub 2009/06/23. doi: 10.1016/j.medcli.2009.03.031. PubMed PMID: 19539962.
12. Gallotta G, Palmieri V, Piedimonte V, Rendina D, De Bonis S, Russo V, et al. Increased troponin I predicts in-hospital occurrence of hemodynamic instability in patients with sub-massive or non-massive pulmonary embolism independent to clinical, echocardiographic and laboratory information. *Int J Cardiol.* 2008;124(3):351-7. Epub 2007/03/27. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.03.096. PubMed PMID: 17383750.
13. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2007;116(4):427-33. Epub 2007/07/04. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.680421. PubMed PMID: 17606843.
14. Jimenez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Marti D, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and

metaanalysis. *Chest*. 2009;136(4):974-82. Epub 2009/05/26. doi: 10.1378/chest.09-0608. PubMed PMID: 19465511.

15. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788-830. Epub 2011/03/23. doi: 10.1161/CIR.0b013e318214914f. PubMed PMID: 21422387.

16. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):425-30. Epub 2008/06/17. doi: 10.1164/rccm.200803-459OC. PubMed PMID: 18556626.

17. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2008;34(12):2147-56. Epub 2008/07/16. doi: 10.1007/s00134-008-1214-5. PubMed PMID: 18626627.

18. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW, Jr., Haghi D, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J*. 2012;39(4):919-26. Epub 2011/10/04. doi: 10.1183/09031936.00088711. PubMed PMID: 21965223.

19. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15(2):R103. Epub 2011/03/30. doi: 10.1186/cc10119. PubMed PMID: 21443777; PubMed Central PMCID: PMC3219376.

20. Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F, Perrier A, Bounameaux H, Turck N, et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost*. 2009;7(3):391-8. Epub 2008/12/18. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03260.x. PubMed PMID: 19087222.

21. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2005;26(20):2166-72. Epub 2005/05/25. doi: 10.1093/eurheartj/ehi336. PubMed PMID: 15911566.

22. Spirk D, Aujesky D, Husmann M, Hayoz D, Baldi T, Frauchiger B, et al. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. The SWISS Venous ThromboEmbolic Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost*. 2011;106(5):978-84. Epub 2011/08/13. doi: 10.1160/TH11-06-0371. PubMed PMID: 21833454.

23. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, Verschuren F, Meyer G, Obrosky DS, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2006;27(4):476-81. Epub 2005/10/07. doi: 10.1093/eurheartj/ehi588. PubMed PMID: 16207738.

24. TEMEL AKÇIĞER SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KİTABI -DERS KİTABI. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2020. 271-85 p.

25. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med*. 2011;171(9):831-7. Epub 2011/05/11. doi: 10.1001/archinternmed.2011.178. PubMed PMID: 21555660; PubMed Central PMCID: PMC3140219.

26. 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. Epub 2002/05/22. doi: 10.1001/archinte.162.10.1182. PubMed PMID: 12020191.

27. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost*. 1999;82(2):610-9. Epub 1999/12/22. PubMed PMID: 10605758.

28. Lee CH, Cheng CL, Lin LJ, Tsai LM, Yang YH. Epidemiology and predictors of short-term mortality in symptomatic venous thromboembolism. *Circ J*. 2011;75(8):1998-2004. Epub 2011/06/24. doi: 10.1253/circj.cj-10-0992. PubMed PMID: 21697611.

29. Tormene D, Ferri V, Carraro S, Simioni P. Gender and the risk of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(3):193-8. Epub 2011/04/02. doi: 10.1055/s-0031-1273083. PubMed PMID: 21455853.
30. Santosa F, Moysidis T, Moerchel C, Kroger K, Bufe A. Pulmonary embolism in young people. Trends in Germany from 2005 to 2011. *Hamostaseologie.* 2014;34(1):88-92. Epub 2013/11/02. doi: 10.5482/HAMO-13-05-0028. PubMed PMID: 24178444.
31. Dentali F, Manfredini R, Ageno W. Seasonal variability of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15(5):403-7. Epub 2009/06/23. doi: 10.1097/MCP.0b013e32832d867a. PubMed PMID: 19542893.
32. Jang MJ, Kim HJ, Bang SM, Lee JO, Yhim HY, Kim YK, et al. Seasonal variation in the occurrence of venous thromboembolism: a report from the Korean Venous Thromboembolism Working Party. *Thromb Res.* 2012;130(4):e199-202. Epub 2012/08/21. doi: 10.1016/j.thromres.2012.07.019. PubMed PMID: 22901545.
33. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation.* 2011;124(9):1012-20. Epub 2011/08/10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.965020. PubMed PMID: 21824919.
34. Sorensen HT, Riis AH, Diaz LJ, Andersen EW, Baron JA, Andersen PK. Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost.* 2011;9(2):320-4. Epub 2010/11/03. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04129.x. PubMed PMID: 21040446.
35. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica.* 2007;92(2):199-205. Epub 2007/02/14. doi: 10.3324/haematol.10516. PubMed PMID: 17296569.
36. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2001;345(3):165-9. Epub 2001/07/21. doi: 10.1056/NEJM200107193450302. PubMed PMID: 11463010.
37. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol.* 2007;44(2):62-9. Epub 2007/04/17. doi: 10.1053/j.seminhematol.2007.02.004. PubMed PMID: 17433897; PubMed Central PMCID: PMCPMC2020806.
38. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost.* 2002;87(1):7-12. Epub 2002/02/19. PubMed PMID: 11848459.
39. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I4-8. Epub 2003/06/20. doi: 10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66. PubMed PMID: 12814979.
40. Kistner RL, Ball JJ, Nordyke RA, Freeman GC. Incidence of pulmonary embolism in the course of thrombophlebitis of the lower extremities. *Am J Surg.* 1972;124(2):169-76. Epub 1972/08/01. doi: 10.1016/0002-9610(72)90009-8. PubMed PMID: 5045886.
41. [Symposium: Venous thromboembolism in orthopedic surgery: A risk to be prevented. 10 September 1990, Montreal, Canada]. *Unfallchirurg.* 1990;93(12 Suppl):1-16. Epub 1990/12/01. PubMed PMID: 1981109.
42. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2000;21(16):1301-36. Epub 2000/08/23. doi: 10.1053/euhj.2000.2250. PubMed PMID: 10952823.
43. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation.* 2003;108(22):2726-9. Epub 2003/12/06. doi: 10.1161/01.CIR.0000097829.89204.0C. PubMed PMID: 14656907.
44. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based

- study. *Arch Intern Med.* 2002;162(11):1245-8. Epub 2002/06/01. doi: 10.1001/archinte.162.11.1245. PubMed PMID: 12038942.
45. Miniati M, Sostman HD, Gottschalk A, Monti S, Pistolesi M. Perfusion lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism: a reappraisal and review of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis methods. *Semin Nucl Med.* 2008;38(6):450-61. Epub 2009/04/01. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2008.06.001. PubMed PMID: 19331839.
46. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2008;358(10):1037-52. Epub 2008/03/07. doi: 10.1056/NEJMra072753. PubMed PMID: 18322285.
47. Zamanian RT, Gould MK. Effectiveness and cost effectiveness of thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(5):422-6. Epub 2008/07/31. doi: 10.1097/MCP.0b013e328307ee0f. PubMed PMID: 18664972.
48. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293(6):715-22. Epub 2005/02/11. doi: 10.1001/jama.293.6.715. PubMed PMID: 15701913.
49. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost.* 2010;103(2):306-11. Epub 2010/02/04. doi: 10.1160/TH09-08-0559. PubMed PMID: 20126835.
50. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2008;6(4):632-7. Epub 2008/02/06. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02921.x. PubMed PMID: 18248600.
51. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest.* 1995;108(4):978-81. Epub 1995/10/01. doi: 10.1378/chest.108.4.978. PubMed PMID: 7555172.
52. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA.* 2006;295(2):172-9. Epub 2006/01/13. doi: 10.1001/jama.295.2.172. PubMed PMID: 16403929.
53. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;154(11):709-18. Epub 2011/06/08. doi: 10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00002. PubMed PMID: 21646554.
54. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(5):957-70. Epub 2010/02/13. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03801.x. PubMed PMID: 20149072.
55. Gibson NS, Sohne M, Kruij MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008;99(1):229-34. Epub 2008/01/25. doi: 10.1160/TH07-05-0321. PubMed PMID: 18217159.
56. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2008;168(19):2131-6. Epub 2008/10/29. doi: 10.1001/archinte.168.19.2131. PubMed PMID: 18955643.
57. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* 2009;101(5):886-92. Epub 2009/05/01. PubMed PMID: 19404542.
58. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency

- Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(6):700-6. Epub 2011/02/05. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.071. PubMed PMID: 21292129.
59. Nelson Textbook of Pediatrics 18. ed. Sarnaik A.P HSM, editor. Philadelphia: WB Saunders Company; 2007. 1719-26 p.
60. Penalzoza A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, G LEG, Quentin-Georget S, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1291-6. Epub 2012/05/10. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04769.x. PubMed PMID: 22568451.
61. Broder G, Weil MH. Excess Lactate: An Index of Reversibility of Shock in Human Patients. *Science.* 1964;143(3613):1457-9. Epub 1964/03/27. doi: 10.1126/science.143.3613.1457. PubMed PMID: 14107454.
62. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1670-7. Epub 2009/03/28. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819fcf68. PubMed PMID: 19325467.
63. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011;19:74. Epub 2011/12/29. doi: 10.1186/1757-7241-19-74. PubMed PMID: 22202128; PubMed Central PMCID: PMC3292838.
64. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest.* 2003;123(6):1947-52. Epub 2003/06/11. doi: 10.1378/chest.123.6.1947. PubMed PMID: 12796172.
65. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(5):1632-6. Epub 2000/11/18. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00905-0. PubMed PMID: 11079669.
66. Yetkin O, Aksoy Y, Turhan H, In E, Karahan M, Kilic T, et al. [Value of plasma BNP levels as a prognostic marker in lung and heart disorders]. *Tuberk Toraks.* 2007;55(3):225-30. Epub 2007/11/06. PubMed PMID: 17978918.
67. Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, Rosset A, Turck N, Sanchez JC, et al. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2008;121(5):617-24. Epub 2007/08/25. doi: 10.1016/j.thromres.2007.07.003. PubMed PMID: 17716710.
68. Lazzeri C, Bonizzoli M, Cianchi G, Gensini GF, Peris A. Troponin I in the intensive care unit setting: from the heart to the heart. *Intern Emerg Med.* 2008;3(1):9-16. Epub 2008/03/08. doi: 10.1007/s11739-008-0089-3. PubMed PMID: 18324359.
69. Powell T, Muller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace the ventilation-perfusion scan? *Clin Chest Med.* 2003;24(1):29-38, v. Epub 2003/04/11. doi: 10.1016/s0272-5231(02)00074-6. PubMed PMID: 12685054.
70. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest.* 1991;100(3):598-603. Epub 1991/09/01. doi: 10.1378/chest.100.3.598. PubMed PMID: 1909617.
71. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(3):864-71. Epub 1999/03/02. doi: 10.1164/ajrccm.159.3.9806130. PubMed PMID: 10051264.
72. Fremont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest.* 2008;133(2):358-62. Epub 2007/10/24. doi: 10.1378/chest.07-1231. PubMed PMID: 17951624.

73. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Pacho R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart*. 2001;85(6):628-34. Epub 2001/05/23. doi: 10.1136/heart.85.6.628. PubMed PMID: 11359740; PubMed Central PMCID: PMCPMC1729770.
74. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology*. 1999;210(3):689-91. Epub 1999/04/20. doi: 10.1148/radiology.210.3.r99mr41689. PubMed PMID: 10207468.
75. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Chlebus M, Miskiewicz ZC, Jedrusik P. Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 1995;16(4):534-8. Epub 1995/04/01. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060947. PubMed PMID: 7671900.
76. Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED Study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med*. 1995;36(12):2380-7. Epub 1995/12/01. PubMed PMID: 8523135.
77. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Otero R, et al. [Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism]. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(12):580-94. Epub 2004/12/03. doi: 10.1016/s1579-2129(06)60379-0. PubMed PMID: 15574273.
78. Lensing AW. Anticoagulation in acute ischaemic stroke: deep vein thrombosis prevention and long-term stroke outcomes. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1999;10 Suppl 2:S123-7. Epub 1999/09/24. PubMed PMID: 10493241.
79. Lensing AW. Surrogate endpoints for the assessment of efficacy in venous thromboembolism treatment trials. *Haemostasis*. 1998;28 Suppl 3:127-30. Epub 1999/03/09. doi: 10.1159/000022390. PubMed PMID: 10069774.
80. Lensing AW, Doris CI, McGrath FP, Cogo A, Sabine MJ, Ginsberg J, et al. A comparison of compression ultrasound with color Doppler ultrasound for the diagnosis of symptomless postoperative deep vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 1997;157(7):765-8. Epub 1997/04/14. PubMed PMID: 9125008.
81. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging*. 2005;5:6. Epub 2005/10/06. doi: 10.1186/1471-2342-5-6. PubMed PMID: 16202135; PubMed Central PMCID: PMCPMC1262723.
82. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost*. 2010;8(8):1716-22. Epub 2010/06/16. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03938.x. PubMed PMID: 20546118.
83. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, 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). *Eur Heart J*. 2008;29(18):2276-315. Epub 2008/09/02. doi: 10.1093/eurheartj/ehn310. PubMed PMID: 18757870.
84. Mayo JR, Remy-Jardin M, Muller NL, Remy J, Worsley DF, Hossein-Foucher C, et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology*. 1997;205(2):447-52. Epub 1997/11/14. doi: 10.1148/radiology.205.2.9356627. PubMed PMID: 9356627.
85. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010;152(7):434-43, W142-3. Epub 2010/04/07. doi: 10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00008. PubMed PMID: 20368649; PubMed Central PMCID: PMCPMC3138428.

86. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992;85(2):462-8. Epub 1992/02/01. doi: 10.1161/01.cir.85.2.462. PubMed PMID: 1735144.
87. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med*. 2003;24(1):13-28. Epub 2003/04/11. doi: 10.1016/s0272-5231(02)00052-7. PubMed PMID: 12685053.
88. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med*. 2012;125(5):465-70. Epub 2012/02/14. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.10.015. PubMed PMID: 22325236.
89. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006;113(4):577-82. Epub 2006/01/25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592592. PubMed PMID: 16432055.
90. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-9. Epub 1999/05/05. doi: 10.1016/s0140-6736(98)07534-5. PubMed PMID: 10227218.
91. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(8):1041-6. Epub 2005/07/16. doi: 10.1164/rccm.200506-862OC. PubMed PMID: 16020800; PubMed Central PMCID: PMC2718410.
92. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378(9785):41-8. Epub 2011/06/28. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60824-6. PubMed PMID: 21703676.
93. Ozsu S, Ozlu T, Senturk A, Ucar EY, Kirkil G, Kadioglu EE, et al. Combination and comparison of two models in prognosis of pulmonary embolism: results from Turkey Pulmonary Embolism Group (TUPEG) study. *Thromb Res*. 2014;133(6):1006-10. Epub 2014/04/03. doi: 10.1016/j.thromres.2014.02.032. PubMed PMID: 24690480.
94. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402-11. Epub 2014/04/11. doi: 10.1056/NEJMoa1302097. PubMed PMID: 24716681.
95. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2005;112(2):e28-32. Epub 2005/07/13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.551374. PubMed PMID: 16009801.
96. Tanus-Santos JE, Theodorakis MJ. Is there a place for inhaled nitric oxide in the therapy of acute pulmonary embolism? *Am J Respir Med*. 2002;1(3):167-76. Epub 2004/01/15. doi: 10.1007/BF03256606. PubMed PMID: 14720054.
97. Dias-Junior CA, Montenegro MF, Florencio BC, Tanus-Santos JE. Sildenafil improves the beneficial haemodynamic effects of intravenous nitrite infusion during acute pulmonary embolism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;103(4):374-9. Epub 2008/10/07. doi: 10.1111/j.1742-7843.2008.00299.x. PubMed PMID: 18834358.
98. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69, 69a-69k. Epub 2014/09/01. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283. PubMed PMID: 25173341.
99. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349(18):1695-702. Epub 2003/10/31. doi: 10.1056/NEJMoa035451. PubMed PMID: 14585937.
100. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):709-18. Epub 2013/02/22. doi: 10.1056/NEJMoa1113697. PubMed PMID: 23425163.

101. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med.* 2014;275(1):1-11. Epub 2013/10/12. doi: 10.1111/joim.12138. PubMed PMID: 24112453.
102. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest.* 2010;137(1):164-70. Epub 2009/07/14. doi: 10.1378/chest.09-0961. PubMed PMID: 19592472.
103. Fukuda I, Taniguchi S. Embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: from Trendelenburg's procedure to the contemporary surgical approach. *Surg Today.* 2011;41(1):1-6. Epub 2010/12/31. doi: 10.1007/s00595-010-4416-8. PubMed PMID: 21191685.
104. Stein PD, Alnas M, Beemath A, Patel NR. Outcome of pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol.* 2007;99(3):421-3. Epub 2007/01/31. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.08.050. PubMed PMID: 17261411.
105. Kayrak M, Erdogan HI, Solak Y, Akilli H, Gul EE, Yildirim O, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute pulmonary embolism: a retrospective study. *Heart Lung Circ.* 2014;23(1):56-62. Epub 2013/07/17. doi: 10.1016/j.hlc.2013.06.004. PubMed PMID: 23856365.
106. Beenen LFM, Bossuyt PMM, Stoker J, Middeldorp S. Prognostic value of cardiovascular parameters in computed tomography pulmonary angiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2018;52(1). Epub 2018/05/19. doi: 10.1183/13993003.02611-2017. PubMed PMID: 29773691.
107. Bach AG, Taute BM, Baasai N, Wienke A, Meyer HJ, Schramm D, et al. 30-Day Mortality in Acute Pulmonary Embolism: Prognostic Value of Clinical Scores and Anamnestic Features. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148728. Epub 2016/02/13. doi: 10.1371/journal.pone.0148728. PubMed PMID: 26866472; PubMed Central PMCID: PMC4750907.
108. Guo DJ, Zhao C, Zou YD, Huang XH, Hu JM, Guo L. Values of the Wells and revised Geneva scores combined with D-dimer in diagnosing elderly pulmonary embolism patients. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(8):1052-7. Epub 2015/04/18. doi: 10.4103/0366-6999.155085. PubMed PMID: 25881599; PubMed Central PMCID: PMC4832945.
109. Hakemi EU, Alyousef T, Dang G, Hakmei J, Doukky R. The prognostic value of undetectable highly sensitive cardiac troponin I in patients with acute pulmonary embolism. *Chest.* 2015;147(3):685-94. Epub 2014/08/01. doi: 10.1378/chest.14-0700. PubMed PMID: 25079900.
110. Hsu JT, Chu CM, Chang ST, Cheng HW, Cheng NJ, Chung CM. Prognostic role of right ventricular dilatation and troponin I elevation in acute pulmonary embolism. *Int Heart J.* 2006;47(5):775-81. Epub 2006/11/16. doi: 10.1536/ihj.47.775. PubMed PMID: 17106148.
111. Abul Y, Karakurt S, Ozben B, Toprak A, Celikel T. C-reactive protein in acute pulmonary embolism. *J Investig Med.* 2011;59(1):8-14. Epub 2011/01/11. doi: 10.2310/jim.0b013e31820017f2. PubMed PMID: 21218608.
112. Keller K, Geyer M, Beule J, Coldewey M, Balzer JO, Dippold W. Impact of cancer on the effectiveness of cardiac Troponin I to predict right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thorac Cancer.* 2015;6(5):584-8. Epub 2015/10/08. doi: 10.1111/1759-7714.12226. PubMed PMID: 26443088; PubMed Central PMCID: PMC4567003.
113. Amorim S, Dias P, Rodrigues RA, Araujo V, Macedo F, Maciel MJ, et al. Troponin I as a marker of right ventricular dysfunction and severity of pulmonary embolism. *Rev Port Cardiol.* 2006;25(2):181-6. Epub 2006/05/06. PubMed PMID: 16673648.
114. Bova C, Crocco F, Ricchio R, Serafini O, Greco F, Noto A. Importance of troponin T for the risk stratification of normotensive patients with pulmonary embolism. A prospective, cohort study with a three-month follow-up. *Haematologica.* 2005;90(3):423-4. Epub 2005/03/08. PubMed PMID: 15749686.
115. Choi WH, Kwon SU, Jwa YJ, Kim JA, Choi YH, Chang JH, et al. The pulmonary embolism severity index in predicting the prognosis of patients with pulmonary embolism. *Korean J Intern Med.* 2009;24(2):123-7. Epub 2009/06/23. doi: 10.3904/kjim.2009.24.2.123. PubMed PMID: 19543490; PubMed Central PMCID: PMC42698620.

116. Dahhan T, Siddiqui I, Tapson VF, Velazquez EJ, Sun S, Davenport CA, et al. Clinical and echocardiographic predictors of mortality in acute pulmonary embolism. *Cardiovasc Ultrasound*. 2016;14(1):44. Epub 2016/10/30. doi: 10.1186/s12947-016-0087-y. PubMed PMID: 27793158; PubMed Central PMCID: PMC5086059.
117. Tanabe Y, Obayashi T, Yamamoto T, Takayama M, Nagao K. Predictive value of biomarkers for the prognosis of acute pulmonary embolism in Japanese patients: Results of the Tokyo CCU Network registry. *J Cardiol*. 2015;66(6):460-5. Epub 2015/04/07. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.03.002. PubMed PMID: 25843673.
118. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol*. 2018;37(1):4-11. Epub 2017/05/26. doi: 10.23736/S0392-9590.17.03848-2. PubMed PMID: 28541022.
119. Coutance G, Le Page O, Lo T, Hamon M. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Crit Care*. 2008;12(4):R109. Epub 2008/08/30. doi: 10.1186/cc6996. PubMed PMID: 18721456; PubMed Central PMCID: PMC2575598.
120. Mirambeaux R, Leon F, Bikelid B, Morillo R, Barrios D, Mercedes E, et al. Intermediate-High Risk Pulmonary Embolism. *TH Open*. 2019;3(4):e356-e63. Epub 2019/12/10. doi: 10.1055/s-0039-3401003. PubMed PMID: 31815247; PubMed Central PMCID: PMC6892655.
121. Telo S, Kuluozturk M, Deveci F, Kirkil G. The relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and pulmonary embolism severity in acute pulmonary embolism. *Int Angiol*. 2019;38(1):4-9. Epub 2019/01/09. doi: 10.23736/S0392-9590.18.04028-2. PubMed PMID: 30618227.
122. Kose N, Yildirim T, Akin F, Yildirim SE, Altun I. Prognostic role of NLR, PLR, and LMR in patients with pulmonary embolism. *Bosn J Basic Med Sci*. 2020;20(2):248-53. Epub 2019/11/15. doi: 10.17305/bjbm.2019.4445. PubMed PMID: 31724521; PubMed Central PMCID: PMC7202190.
123. Karatas MB, Ipek G, Onuk T, Gungor B, Durmus G, Canga Y, et al. Assessment of Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio in Patients with Pulmonary Embolism. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32(3):313-20. Epub 2016/06/09. doi: 10.6515/acs20151013a. PubMed PMID: 27274172; PubMed Central PMCID: PMC4884759.
124. Ma Y, Mao Y, He X, Sun Y, Huang S, Qiu J. The values of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting 30 day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:123. Epub 2016/06/05. doi: 10.1186/s12872-016-0304-5. PubMed PMID: 27259553; PubMed Central PMCID: PMC4893291.
125. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Shetty A, Al Masalmeh O, et al. Prognostic Value of Biomarkers in Acute Non-massive Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lung*. 2015;193(5):639-51. Epub 2015/07/03. doi: 10.1007/s00408-015-9752-4. PubMed PMID: 26134045.
126. Cil C, Celik O, Ozlek B, Ozlek E, Biteker M, Yildirim B. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism with and without deep vein thrombosis. *Am J Emerg Med*. 2018;36(6):1099-100. Epub 2018/03/10. doi: 10.1016/j.ajem.2018.02.025. PubMed PMID: 29519761.
127. Keller K, Beule J, Balzer JO, Dippold W. D-Dimer and thrombus burden in acute pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2018;36(9):1613-8. Epub 2018/01/27. doi: 10.1016/j.ajem.2018.01.048. PubMed PMID: 29371044.
128. Polo Friz H, Buzzini C, Orenti A, Punzi V, Molteni M, Primitz L, et al. Prognostic value of D-dimer in elderly patients with Pulmonary Embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42(3):386-92. Epub 2016/07/01. doi: 10.1007/s11239-016-1394-8. PubMed PMID: 27357135.
129. Stein PD, Janjua M, Matta F, Alrifai A, Jaweesh F, Chughtai HL. Prognostic value of D-dimer in stable patients with pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17(6):E183-5. Epub 2011/02/04. doi: 10.1177/1076029610395129. PubMed PMID: 21288930.
130. Vanni S, Socci F, Pepe G, Nazerian P, Viviani G, Baioni M, et al. High plasma lactate levels are associated with increased risk of in-hospital mortality in patients with pulmonary embolism.

Acad Emerg Med. 2011;18(8):830-5. Epub 2011/08/17. doi: 10.1111/j.1553-2712.2011.01128.x. PubMed PMID: 21843218.

131. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*. 2008;29(12):1569-77. Epub 2008/05/23. doi: 10.1093/eurheartj/ehn208. PubMed PMID: 18495689.

132. Becattini C, Agnelli G. Acute pulmonary embolism: risk stratification in the emergency department. *Intern Emerg Med*. 2007;2(2):119-29. Epub 2007/07/11. doi: 10.1007/s11739-007-0033-y. PubMed PMID: 17619833.

