



RECEP TAYYİP  
ERDOĞAN  
ÜNİVERSİTESİ

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELER KURUMU  
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PULMONER TROMBOEMBOLİ TANISI İLE YATIRILAN  
HASTALARDA SAĞ KALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN  
BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sebih ALP

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Songül ÖZYURT

RİZE, 2017

## TEŞEKKÜR

Mesleki eğitim ve kişisel gelişimimde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ünal Şahin'e, Doç. Dr. Aziz Gümüş'e, Doç. Dr. Halit Çınarka'ya, Doç. Dr. Servet Kayhan'a, Yrd. Doç. Dr. Bilge Yılmaz Kara'ya, Yrd. Doç. Dr. Mevlüt Karataş'a, Yrd. Doç. Dr. Dilek Karadoğan'a,

Asistanlığım süresince her zaman desteğini yanımda hissettiğim, tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, sabır ve hoşgörü gösteren değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Songül Özyurt'a

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım, iyi-kötü günlerimizi bereber paylaştığımız, asistanlık hayatımı çekilir kılan sevgili arkadaşlarım Dr. Asiye Yavuz, Dr. Derya Giakoup, Dr. Müge Hazıroğlu, Dr. Melek Memoğlu, Dr. Bülent Akkurt, Dr. Hüseyin Koşak ve Dr. Semih Altunsoy'a,

Tezimin hazırlanmasında katkıları olan Uz. Dr. Neslihan Özçelik ve sevgili arkadaşım Dr. Umut Turkmen'e

Yoğun ve yorucu iş yükümüzü hafifleten ve ekip ruhuyla çalışan değerli hemşirelerimiz, sekreterlerimiz, uyku teknisyenlerimiz ve şirket personelimize,

Eksikliğini her zaman hissettiğim, sağlığında yol göstericim rahmetli babam Mehmet ve dualarını hiçbir zaman esirgemeyen rahmetli annem Reyhan'a,

Asistanlık süresince hertürlü fedakarlıktan kaçınmayan, desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim Yasemin'e ve yorgunluğumu unutturan dünyalar tatlısı kızlarım Dila Erva ile Zeynep Ece'ne teşekkür ederim.

Dr. Sebih ALP

## ÖZET

**Amaç:** Pulmoner tromboemboli (PTE) tanısı ile yatırılarak tedavisi yapılan hastalarda etiyolojik nedenlerin tespit edilmesi, yatışında ve yatışından sonraki 6 ay boyunca uygulanan tedavi sürecinde ortaya çıkabilecek komplikasyonlar ve sağ kalımı etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi (RTEÜTF) Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde pulmoner emboli tanısı ile yatırılarak takip ve tedavi edilen hastalarda yapıldı. 01/01/2014 - 01/12/2016 tarihleri arasında 20 yaş üstü, spiral toraks anjio bilgisayarlı tomografi (BT)'de en az segmental pulmoner arterde dolun defekti saptanan, 13'ü erkek, 37'si kadın olmak üzere toplam 50 hasta çalışmaya dahil edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 50 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması  $73,04 \pm 13,313$  idi. Çalışmaya alınan hastaların 13'ü (%26) erkek, 37'i (%74) kadındı. Yaş, cinsiyet, komorbid durumlar, mortaliteyle ilişkili bulunmadı. Ayrıca ölenlerin yatış maliyeti sağ kalanlara belirgin fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Ortalama nabız; ölenlerde sağ kalanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı. Modifiye geneva(cenevre) skorlaması ile Wells(kanada) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması ortalaması ölenlerde daha yüksek izlenmesine rağmen istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Ortalama PESİ skoru ölenlerde ortalama 113, yaşayanlarda ortalama 97 olup, ölenlerde daha fazla olduğu görüldü. Fakat istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Ortalama sPESI ölenlerde 2.2, sağ kalanlarda 1.2 olduğu görüldü. sPESİ istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ölenlerde yüksek bulundu. Yatış anında ölçülen AKG parametreleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı. 1. Gün bakılan ortalama WBC ölenlerde daha düşük izlenirken, 5.gün ortalama WBC ölenlerde mortalite ile anlamlı ilişkili olacak şekilde yüksek saptandı. 1. ve 5. gün ortalama hemoglobin düzeyleri ölenlerde daha düşük, RDW düzeyleri ölenlerde daha yüksek izlenmiş olup, mortalite ile istatistiksel anlamlı ilişkili oldukları saptandı. 1. ve 5. Gün ortalama MCV ve HCT düzeyleri ölenlerde daha düşük, PLT ortalama sayısı daha yüksek bulunmasına karşın mortalite ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. 1. ve 5. gün bakılan total

protein ve albümin ortalama düzeyleri ölen hastalarda mortalite ile ilişkili olacak şekilde düşük bulundu. 1. ve 5. gün ortalama ALP düzeyleri ölenlerde yüksek olmasına karşın, sadece 1. gün yüksekliği mortalite ile ilişkili bulundu. 1. ve 5. gün ortalama total bilirubin ve direk bilirubin düzeyleri ölenlerde yüksek olmasına karşın, sadece 5. gün ortalama total bilirubin düzeyi yüksekliği mortalite ile ilişkili bulundu. Hastanın yatışında bakılan glukoz, üre, kreatinin, sodyum, klor ve ürik asit ortalama düzeyleri ölenlerde daha yüksek, potasyum, fosfor, magnezyum, ALT, AST ve LDH ortalama düzeyleri ölenlerde daha düşük olmasına karşın mortalite ile ilişkili bulunmadı. Hastaların hem 1. hem de 5. gün bakılan ortalama CRP düzeyi ölenlerde daha yüksek olup, 5. Gün yüksekliği mortalite ile ilişkili bulundu. 1. ve 5. Gün bakılan ortalama sedim, fibrinojen ve troponin I düzeyleri ölenlerde yüksek, d-dimer düzeyleri ölenlerde düşük olup, mortalite ile anlamlı ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** Pulmoner tromboemboli mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu hastalıklardan birisidir. Tanı konulamayan hastalarda mortalite %30'lara çıkarken, erken tanı konulup tedavi edilenlerde bu oran %2-8 arasında seyretmektedir. Çalışmamızda mortalite oranı %20 olarak bulundu. Bunun nedeni hastaların 6 ay gibi uzun bir süre takip edilmiş olması ile ilişkilendirildi. PESI scoru kadar sPESI scorunun da mortaliteyi belirlemede etkin olduğu yapılan çalışmalar ile kanıtlanmış olup bizim sonuçlarımız da bunu desteklemiştir. Ayrıca dakika nabız sayısını yüksek olması, 1. gün hemde 5. gün bakılan hemoglobin, total protein, albümin düzeylerinin düşük olması, RDW düzeyi yüksekliği, ALP yüksekliği, 5. Günde WBC, CRP ve total bilirubin düzeylerinin hala yüksek seyretmesi mortalite ile ilişkilendirilmiş olup bu durumun saptandığı hastalarda mortalite açısından daha dikkatli olunması gerektiği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** pulmoner tromboemboli, Mortalite, 6 aylık izlem.

## ABSTRACT

**Objective:** Patients who were hospitalized for pulmonary thromboembolism (PTE) were the study group of this research. The aim for the study is detecting etiological causes, researching factors which affect survival, complications which develop during treatment and in 6 month follow ups considering these patients.

**Materials and Methods:** Patients who had pulmonary thromboembolism diagnosis and treated in Recep Tayyip Erdogan University Faculty of Medicine (RTEUFM) Education and Research Hospital Pulmonary Diseases Clinic were taken into study. 50 patients who were over 20 year old, who had at least one segmental pulmonary artery occlusion in spiral thorax angio computerized tomography (CT) between 01/01/2014 - 01/12/2016 dates who consisted of 13 males and 37 females were included in the study.

**Results:** 50 patients were included in the study.  $73,04 \pm 13,313$  was the average age. 13(%26) of the patients were male and 37(%74) of them were female. Age, sex, comorbidities were not found to be related to mortality. The patients who died had evidently higher hospitalization cost compared to surviving patients, however it was not found to be statistically significant. Average pulse rate was statistically higher for the dead patients. Modified Geneva Scoring and Wells (Canada) Pulmonary Thromboembolism clinical estimation scoring systems were higher for the dead patients, however it was not statistically significant. Average PESI score was 113 for the dead patients and 97 for the survivors but it was not statistically significant. Average sPESI was 2.2 for the dead patients and 1.2 for the survivors. SPESI was statistically higher for the dead patients. No correlation was found between Arterial Blood Gas values taken in the first day of admission and mortality. 1st day average WBC was lower for the dead patients, however 5th day average WBC was statistically higher for the dead patients. 1st and 5th day average MCV and HCT values were lower, PLT values were higher for the dead patients, but it was not statistically significant. 1st and 5th day average total protein and albumin values were statistically lower for the dead patients. 1st and 5th day average ALP values were higher for the dead patients but only 1st day higher ALP

values were statistically significant for mortality. 1st and 5th day average total bilirubin and direct bilirubin values were higher for the dead patients, however only 5th day average total bilirubin and mortality had a correlation. Glucose, urea, creatinine, sodium, chloride, uric acid average values were higher and potassium, phosphorus, magnesium, ALT, AST, LDH were lower for the dead patients but none of these values were statistically significant. 1st and 5th day average CRP values were higher for the dead patients, but only 5th day values were related to mortality. 1st and 5th day average sedimentation, fibrinogen and troponin I values were higher and D-dimer values were lower for the dead patients, however they were not related to mortality.

**Conclusion:** Pulmonary Thromboembolism is a disease with high mortality and morbidity. If an early diagnosis is made, mortality is around %2-8, however if the diagnosis is not made properly, mortality can be as high as %30. Mortality was %20 in our study. This was probably due to long follow up time of 6 months. It was proven sPESI score was as efficient as PESI score in prior researches and our results confirm these results. Also, higher pulse rate, low hemoglobin values at 1st and 5th days, low total protein values, low albumin values, high RDW values, high ALP values, 5th day WBC, CRP, total bilirubin values were related to mortality so patients with these values must be carefully evaluated for mortality.

**Key words:** Pulmonary Thromboembolism, mortality, 6 month follow up

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	2
ÖZET	3
ABSTRAC	5
İÇİNDEKİLER	7
KISALTMALAR	8
ŞEKİLLER	9
TABLolar	10
1.GİRİŞ VE AMAÇ	12
2.GENEL BİLGİLER	13
2.1 TANIM	13
2.2 EPİDEMİYOLOJİ	13
2.3 PATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRLER	14
2.4 KLİNİK	16
2.5 LABARATUAR VE GÖRÜNTÜLEME	19
2.6 TANI	27
2.7 TEDAVİ	32
2.8 PTE'DE MORTALİTEY VE RİSK DEĞERLENİRMESİ	45
3. GEREÇ ve YÖNTEM	48
3.1 HASTA POPÜLASYONU	48
3.2 HASTA VERİLERİ	48
3.3 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	49
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇLAR	69
7. KAYNAKLAR	71

## KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AKG	Arter Kan Gazı
AT	Antitrombin
BNP	Beyin natriüretik peptit
BT	Bilgisayarlı tomografi
bPESI	Basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık indeksi
CrCl	Kreatini klirensi
ÇKBT	Çok kesitli bilgisayarlı tomografi
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
DVT	Derin ven trombozu
EKG	Elektrokardiyografik
ICOPER	Clinical outcomes in the International Cooperative
Pulmonary Embolism	
KVA	K vitamini antagonisti
KAH	Koroner arter hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KUS	Kompresyon ultrasonografisi
KVH	Kardiyo Vasküler Hastalık
MR	Manyetik rezonans görüntüleme
MD-BT	Multi-dedektörlü bilgisayarlı tomografi
PESI	Pulmoner emboli ciddiyet indeksi ()
PIOPED	Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
PNL	Polimorfo Nükleer Lökosit
PTE	Pulmoner tromboemboli
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SS	Solunum Sayısı
SVH	Serebrovasküler Hastalık
TA	Tansiyon Arteriyel
V/Q	Ventilasyon / Perfüzyon sintigrafisi
VTE	Venöz tromboembolizmin
YOAK	Yeni oral antikoagülan



## ŞEKİLLER

**Şekil 1.** PTE’de görülebilen akciğer grafisi bulguları

**Şekil 2.** Toraks BT anjiyografide Pulmoner emboli.

**Şekil 3.** Pulmoner arter içindeki dolum defektleri

**Şekil 4.** Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda BT öncelikli tanısal yaklaşım

**Şekil 5.** Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda V/Q öncelikli tanısal yaklaşım

**Şekil 6.** Masif pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması

**Şekil 7.** PTE’de tedavi yaklaşımı

**Şekil 8.** Risk degerlendirmesine göre, önerilen tedavi stratejisi

**Şekil 9.** Cinsiyete Göre Mortalite

**Şekil 10.** 1. ve 5. Gün serum CRP düzeyleri ile Mortalite İlişkisi

## TABLÖLAR

- Tablo 1.** Venöz tromboembolizm risk faktörleri
- Tablo 2.** Pulmoner tromboembolizmde semptom ve klinik bulgular
- Tablo 3.** Wells (Kanada) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması
- Tablo 4.** Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması
- Tablo 5.** Sintigrafik değerlendirme
- Tablo 6.** Vücut ağırlığına göre SH uygulaması
- Tablo 7.** Heparin tedavisinin kontraindikasyonları
- Tablo 8.** Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları
- Tablo 9.** Varfarin ile birlikte kullanılmaması gereken ilaçlar
- Tablo 10.** Koagülasyonu etkileyen bitkiler
- Tablo 11.** Akut VTE tedavisindeki direk oral antikoagülanların kullanım dozları.
- Tablo 12.** PESI ve bPESI skorlaması
- Tablo 13.** Akut PTE’de hastaların erken mortalite riskine göre sınıflaması
- Tablo 14.** Hastaların Demografik Özellikleri, Komorbid Hastalıkları
- Tablo 15.** Vital Bulgular ve Mortalite İlişkisi
- Tablo 16.** Semptomlar ile Mortalite İlişkisi
- Tablo 17.** komorbid durumlar ile Mortalite İlişkisi
- Tablo 18.** Hastane Yatış Maliyeti ile Mortalite İlişkisi
- Tablo 19.** Wells ve Cenevre Skorları ve Mortalite İlişkisi
- Tablo 20.** PESI ve sPESI Skorları ile Mortalite İlişkisi
- Tablo 21.** AKG Parametreleri ve Mortalite İlişkisi
- Tablo 22.** Hemogram 1. ve 5. gün Parametreleri ile Mortalite İlişkisi
- Tablo 23.** 1. ve 5. gün hemoglobin düzeyleri ile Mortalite İlişkisi
- Tablo 24.** 1. ve 5. gün kan lökosit düzeyleri ile Mortalite İlişkisi
- Tablo 25.** Biyokimyasal Parametreler ve Mortalite İlişkisi

**Tablo 26.** 1. ve 5. gün serum T. protein düzeyleri ile Mortalite İlişkisi

**Tablo 27.** 1. ve 5. Gün serum albumin düzeyleri ile Mortalite İlişkisi

**Tablo 28.** Diğer bazı labaratuvar tetkikleri ve Mortalite İlişkisi

**Tablo 29.** ECO ve Alt Ekstremitte Venoz dopler USG ile Mortalite İlişkisi



## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE) mortalitesi ve morbiditesi yüksek, bazen zor tanı konulabilen, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Yıllık insidans 1/1000 olup yaşla birlikte artmaktadır (1). PTE; genellikle derin baldır venlerinden kaynaklanan trombüslerin veya diğer büyük venlerden trombüs dışı maddelerin (hava, yağ, tümör hücresi, amniyotik sıvı, septik materyal) embolizasyonu sonucu ortaya çıkan pulmoner arteriyel sistemin değişik derece ve lokalizasyondaki tıkalı hastalığıdır. Pulmoner damar yatağındaki tıkanıklığın %90'nın üzerinde bir sıklıkla nedeni alt ekstremitte derin ven trombozudur. Burdan kopan trombüs veya trombüs parçalarının pulmoner damar yatağını tıkamasına bağlı gelişir (2).

Derin ven trombozu(DVT) geçiren hastaların yaklaşık %10'unda daha sonra PTE gelişmekte ve bu hastaların da yaklaşık % 10'u kaybedilmektedir. Akut olayı izleyen ilk 3 ay içindeki ölüm oranları PTE tanısının prospektif araştırılması (PIOPED) çalışmasında %15, PTE kayıtlarının uluslararası toplanması (ICOPER) çalışmasında %17,5 bulunmuştur. PTE, tüm hastane ölümlerinin %5-15'inden sorumludur. PTE geçiren ve yaşayan hastaların yaklaşık 2/3'ünde doğru tanı konulamamakta olup, bu hastalarda mortalite oranı %30'lara ulaşmaktadır. PTE tanısı doğru olarak konulup, uygun tedavi yapıldığında bu oran %3'e kadar düşebilmektedir (3). Ülkemizde PTE etiyojisine yönelik sınırlı sayıda da olsa çalışmalar yapılmıştır (4).

Bu çalışmada Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğine PTE tanısı ile yatırılarak tedavisi yapılan hastalarda etiyojik nedenlerin tespit edilmesi, yatışında ve yatışından sonraki 6 ay boyunca tedavi sürecinde ortaya çıkabilecek komplikasyonlar ve sağ kalımı etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

## II. GENEL BİLGİLER

### 2.1 TANIM

Pulmoner tromboembolizm (PTE), pulmoner arter veya dallarının sistemik derin venöz sistemden kaynaklanan trombüs ile tıkanması sonucu gelişen hastalıktır (5). Tıkanmaya en sık neden, venler de oluşan ve koparak venöz kan akımıyla akciğer dolaşımına ulaşan trombüslerdir (6).

### 2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Pulmoner embolizm ve derin ven trombozu (DVT), venöz tromboembolizmin (VTE) iki ayrı klinik sunumudur. Her ikisi de aynı kolaylaştırıcı faktörlere sahiptir (3).

VTE'nin yıllık ortalama insidansı 23-269/100.000 arasındadır (1,7). Mortalite, morbidite ve sağlık harcamalarına neden olması ile önemli bir sağlık hizmeti problemidir (8). Buna karşılık, klinik olarak sessiz olan ya da tanı konulamadan kaybedilen olgular dikkate alındığında yıllık insidansın bundan daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Venöz tromboembolizm riski, yaş ilerledikçe artar ve 80 yaşından sonra, 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir.

VTE'min mevsimsel değişiklik gösterdiği ve özellikle kış aylarında ortaya çıktığı görülmektedir (11,12).

VTE olgularının %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülebilir (13,14). Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır (15). İdiyopatik olgularda, kanser ve kalıtsal trombofili hastalarında nüks oranları daha yüksektir (16,17,18). Antikoagülan tedavi tamamlandıktan sonra kontrollerde D-dimer seviyeleri yüksek seyreden hastalarda nüks oranı yüksek bulunmuştur (19,20).

Mortalite oranı Pulmoner emboli gelişimini takibenden ilk 3 ay içinde en yüksek değerdedir (21). Ölümlerin birçoğu da tanı koymadaki yetersizlik ve gecikme nedeniyle, acil servise başvurulduktan sonraki ilk birkaç saati içinde olmaktadır (22). PTE, bir kardiyopulmoner acil olup, tedavi edilmediği takdirde

mortalitesi %30'dur (23). Uygun şekilde tedavi edilmesi durumunda mortalite % 2-8'e kadar düşer (24).

### 2.3 PATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Venöz tromboembolizm patogenezindeki primer faktörler, 1856 yılında Rudolf Virchow tarafından tanımlanan triadı oluşturan: damar endotelinde hasar, venöz staz ve hiperkoagülabilitedir. VTE olgularının % 80'inden fazlasında bu üç faktörden birine yol açan kazanılmış ve/veya kalıtsal risk faktörleri saptanır (3). Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda gizli kanser ve trombofili olasılığı daha yüksektir (9,25). Kalıtsal risk faktörü taşıyan trombozlu hastaların %50'sine cerrahi, uzamış yatak istirahati, gebelik veya oral kontraseptif kullanımı gibi kazanılmış risk faktörlerinden biri eşlik etmektedir. Bazı hastalar birden fazla kalıtsal veya kazanılmış risk faktörü taşıyabilirler (26). Genetik ve kazanılmış faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir (27).

Pulmoner tromboemboli olgularının yaklaşık %25-50'sinde herediter trombofili bulunur (28). Antifosfolipid sendromu olgularının üçte birinde DVT ve %10'unda PTE saptanır (29). Antitrombin III, protein C ve S eksiklikleri, homozigot faktör V Leiden mutasyonu PTE riskini artırır (16,28,30). Protrombin G20210A mutasyonunun ve heterozigot faktör V Leiden mutasyonlarının da PTE riskini artırdığına dair bulgular mevcuttur (31).

Kalıtsal trombofili faktörlerinin toplumdaki prevalansı bölgesel farklar göstermektedir. Ülkemizde herediter trombofili ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda en sık rastlanan herediter faktörün faktör V Leiden mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının sağlıklı toplumda %2-12, PTE'li grupta ise %5-35 arasında değiştiği gösterilmiştir (4,32).

Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan olgularda, tekrarlayan PTE atakları olanlarda, ailesinde PTE öyküsü saptananlarda, olağan dışı bölgelerde (üst ekstremitte, batin içi venler) tromboz gelişenlerde, tekrarlayıcı PTE öyküsü bulunanlarda, varfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda ve neonatal tromboz öyküsü olan hastalarda trombofilinin özellikle araştırılması gerekir (33,34).

**Tablo 1.** Venöz tromboembolizm risk faktörleri

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

PTE sonrası akut dönemde protein C, protein S ve antitrombin düzeyleri tüketime bağlı olarak azalır. Bu eksikliklere yönelik testler akut evre geçtikten sonra (yaklaşık 3-6 hafta) yapılmalıdır. Heparin kullananlarda antitrombin, oral antikoagülan kullananlarda protein C ve S ölçümleri yapılamaz. Faktör V Leiden ve protrombin 20210A mutasyonu araştırması her zaman yapılabilir (35).

## 2.4 KLİNİK

Pulmoner emboli geçiren hastalarda, ani başlayan göğüs ağrısı, nefes darlığı ve hipoksi ile karakterize klasik başlangıç tablosu görülebileceği gibi, hiçbir belirti olmadan da hastalarda PTE bulunabilir. Başka bir nedenle çekilen toraks BT’de PTE saptanması nadir görülen bir durum değildir (22). Otopsi çalışmalarında olguların çoğunda ölüm öncesinde PTE kuşkusunun olmadığı belirlenmiştir (36). Özellikle dispne ve taşikardi ile başvuran, akciğer grafisi normal bulunan ve bu durumu başka bir hastalık ile açıklanamayan hastalarda PTE’den kuşkulmalıdır (35). 25343 hasta ile yapılan ve 19 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde akut pulmoner tromboembolide tek başına klinik değerlendirmenin duyarlılığı %85 ve özgüllüğü ise %51 olarak bulunmuştur (37). Bu sonuçlar, PTE’den şüphelenildiğinde ek tanısal testlerin yapılmasının önemini göstermektedir (22). Tabla 2’de PTE’de gözlenen semptom ve klinik bulguları yukardan aşağı sıklık sırasına göre özetlenmiştir (37).

**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



Akut pulmoner emboli hastaları acil servise genel olarak masif, submasif ve nonmasif emboli olarak adlandırılan klinik tablolardan biri ile başvururlar (22). Bu sınıflama komplike klinik seyir, mortalite riski ve tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından önemlidir.

**1-Masif PTE'de;** hipotansiyon-şok veya kardiyopulmoner arrest'in eşlik ettiği, akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur. Senkop geçiren, ağır hipoksemisi olan, kardiyak arrest geçiren, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalar masif PTE açısından değerlendirilmelidir (35).

**2-Submasif PTE'de;** normal sistemik kan basıncına karşılık, ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları vardır (35).

**3-Non-masif PTE'de;** sistemik arterial kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normaldir (35).

#### **Klinik olasılık skorlamaları**

Pulmoner tromboemboliden şüphelenilen hastalarda testlere başlamadan önce klinik skorlama sistemleri kullanarak emboli olasılığını tahmin etmek, kanıta dayalı kaynaklar tarafından önerilmektedir (38). Klinik belirti ve bulgularının hiçbirinin duyarlı ya da özgül olmaması nedeni ile birden fazla bulgunun kullanıldığı algoritmalar geliştirilerek hastalık olasılığının saptanmasına çalışılmıştır. Bu amaçla pek çok skorlama sistemi geliştirilmiştir. En yaygın ve kabul gören skorlama sistemleri, Wells ve modifiye Geneva skorlama sistemleridir. Geneva skorlaması dahil diğer skorlama sistemlerinin Wells skorlamasına üstün olmadıkları gösterilmiştir (22). Bu skorlama sistemlerine göre hastalar düşük, orta, yüksek olasılıklı ya da olasılıkla pulmoner emboli ve pulmoner emboli olasılıksız olarak üç ya da iki kategoriye ayrılmaktadır (39,40).

Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması ve wells (Kanada) skorlaması, yaygın olarak kullanılan, geçerli kılınmış klinik skorlama yöntemleridir (Tablo 3, 4) (41,42).

**Tablo 3.** Wells (Kanada) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması

<b>Bulgu</b>	<b>puan</b>
DVT semptom ve bulguları varlığı	3,0
Alternatif tanı olasılığı düşük	3,0
Taşikardi (>100/dk)	1,5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1,5
Daha önce DVT veya pulmoner emboli öyküsü	1,5
Hemoptizi	1,0
Kanser varlığı	1,0
<b>Toplam puan;</b>	
<2,0 puan: Düşük klinik olasılık	≤4 puan: PTE olası değil
2,0- 6,0 puan: Orta klinik olasılık	>4 puan: PTE olası
>6,0 puan: Yüksek klinik olasılık	

**Tablo 4.** Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması

<b>Bulgu</b>	<b>Puan</b>
>65 yaş	1
Daha önce DVT veya PTE öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75-94/dakika	3
Kalp hızı: >95/dakika	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4
<b>Toplam puan;</b>	
0-3 puan: Düşük olasılık	0-5 puan: PTE olası değil
4-10 puan: Orta olasılık	>6 puan: PTE olası
≥11 puan: Yüksek olasılık	

Klinik skorlama sistemleri ve D-dimer birlikte kullanıldığında emboli kuşkulu hastaların %30'unda tanısal görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç kalmadan

dışlanması sağlar (43). Atriyal fibrilasyon gibi emboli olasılığının arttığı durumların Wells ve diğer skorlama sistemlerinde dikkate alınmamış olması bu skorlama sistemlerinin önemli bir eksikliğidir. Yine kanser varlığı ile birlikte DVT saptanmadığında, emboli olasılığı olması gerekenden daha düşük olarak hesaplanmaktadır. Klinik belirtiler ve rutin laboratuvar testlerine dayanan skorlama sistemleri, PTE tanısını dışlama veya doğrulama yerine klinik şüpheyi artırarak veya azaltarak tanıya yardımcı olabilirler (22).

## **2.5 LABARATUAR VE GÖRÜNTÜLEME**

Pulmoner tromboembolizme özgü fizik muayene ve klinik bulgu olamaması tanıyı zorlaştırmaktadır. Biokimyasal tetkikler, arterial kangazı, akciğer grafisi ve elektrokardiografinin klinik değerlendirmeye katkısı vardır. Ancak, daha çok diğer nedenlerin dışlanması için yararlı olup, kesin tanı için yeterli olmazlar (35).

Pulmoner emboli şüphesi olan hastalarda tanıda gerçekten de yararlı olabilen ve gelecekte yapılacak çalışmalarla tanısal değeri artma potansiyeli bulunan laboratuvar testleri ise şunlardır (22):

- Arteriyel kan gazları
- D-dimer testi
- İskemi-modifiye albümin düzeyi
- Serum troponin düzeyi
- BNP (beyin natriüretik peptit)
- Leptin düzeyi ölçümü
- Hiponatremi
- Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP)

### **Arterial kan gazları**

Arteriyel kan gazları ölçümünde akut pulmoner tromboemboli hastalarında genellikle hipoksemi, hipokarbi ve respiratuvar alkaloz beklenir (44,45). Solunumsal alkaloz sepsis, pnömoni, akciğer ödemi ve gebelik gibi birçok durumda olabilmektedir (44). Hipoksinin varlığı PTE' de her zaman olmamasına ve PTE'nin ayırıcı tanısında olan hastalıklarda da bulunmasına rağmen hastalığın ağırlığı ile

ilişkili olabileceği gösterilmiştir (46). Tanıya katkısı az olsa da prognostik açıdan AKG ölçümü önemlidir (22).

### **D-dimer**

D-dimer bir fibrin yıkım ürünü olup, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşan trombüsü parçalaması sonucu oluşur (47,48). Duyarlılığı yüksek, özgüllüğü düşüktür (49,50). D-dimer aynı zamanda bir akut faz reaktanı olup gebelik, travma, cerrahi girişim, pnömoni gibi ağır enfeksiyonlarda, böbrek yetmezliği ve malignite gibi durumlarda da yüksek saptanabilir (16,51).

Serum D-dimer düzeyleri kalitatif ve kantitatif yöntemlerle ölçülebilir (35). Kantitatif ölçümlerde ELISA ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) yöntemler, kalitatif ölçümler için Mikrolateks, Red cell aglütinasyon (SimpliRED) ve klasik Lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır. Bu testler arasında kantitatif D-dimer ölçümü yapan ELISA ve turbidimetrik test en duyarlı testlerdir (52).

D-dimer'in düşük düzeyde ölçülmesi durumunda nerdeyse tek başına tromboembolik hastalığı dışlayabilir. PTE dışında da pek çok durumda da artıyor olması testin klinik yararını azaltmakla birlikte, trombolitik tedavi verilecek hastaların seçiminde ve tedaviye cevabın izlenmesinde klinik önemini korumaktadır (22). Bu nedenle tanısal algoritma kullanılmadan gereksiz ileri inceleme yapılmamalıdır. Özellikle ayaktan başvuran, komorbitesi olmayan ve klinik olasılık skoru düşük ve orta olan hastalarda PTE'nin dışlanmasında kullanılabilir (53,54).

Yüksek klinik olasılıkla PTE düşünülen hastada d-dimer bakılması önerilmez. Acilde PTE düşünülen hastada d-dimer düzeyi %30 oranında hastalığı dışlamakla birlikte, geriye kalan %70 olguda ileri tetkik gerekebilir (53).

### **Kardiak Troponinler**

Troponin, kalp kasına özgü bir protein olup, serum troponin T ve I yüksekliği, sağ ventrikül gerilmesine sekonder suprasistolik ve masif PTE olgularının

yaklaşık yarısında yüksek saptanır (55). Troponin yüksekliği tanısal tetkik olarak önerilmemekle birlikte, PTE’de mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (56).

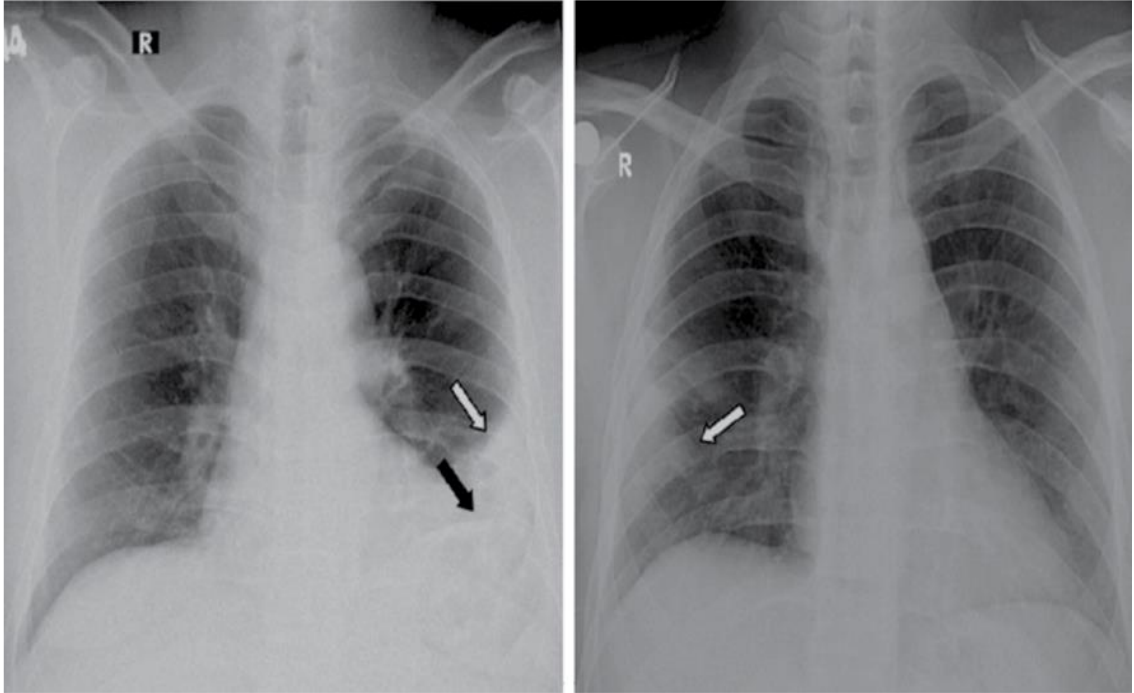
### **Natriüretik peptidler**

Pulmoner tromboembolide serum BNP ve NT-proBNP düzeyleri sağ ventrikül kas liflerinde gerilme ve myokardial hipoksemiye bağlı yükselebilir (57,58). Yüksek BNP ve NT-proBNP düzeylerinin PTE hastalarında komplikasyon ve mortalite artışı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (22).

### **PA Akciğer grafisi**

Akciğer grafisi kardiopulmoner hastalığı olmayan pulmoner tromboemboli hastalarının %20-40’ında normaldir (44).

**Şekil 1.** PTE’de görülebilen akciğer grafisi bulguları (1). Tek taraflı diyafram yükselmesi(a). Hampton hörgücü(b).



PTE’de görülebilecek ama PTE’ye özgü olmayan anormal bulgular (35):

- Çizgisel (subsegmental) atelektazi
- Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)
- Plevra sıvısı
- Diyafragma yükselmesi

- Pulmoner arter genişlemesi
- Ani damar kesilmesi
- Sağ ventrikül belirginleşmesi
- Lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı (Westermarck işareti)

### **Elektrokardiogram(EKG)**

Elektrokardiyografik(EKG) bulgularından hiçbiri PTE'ye özgü değildir. Sinüs taşikardisi, S1Q3T3 patterni, sağ dal bloğu, P pulmonale veya sağ aks deviasyonu, atriyal fibrilasyon ve ekstrasistoller, DIII ve aVF'de Q dalgası ve V1'de QR sağ ventrikül yüklenme derecesine bağlı görülebilen ancak özgün olmayan bulgulardır (35,44).

### **Akciğer sintigrafisi**

Ventilasyon / Perfüzyon sintigrafisi; PTE tanısında, özellikle multi-detektörlü BT-Anjiyografilerin kullanıma girmesinden sonra daha az sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır (22,35). Pulmoner emboli tanısında ventilasyon perfüzyon (V/Q) taraması konusunda en geniş çaplı araştırma PIOPED çalışması olup, referans tanı yöntemi olan pulmoner anjiyografi ile V/Q taraması karşılaştırılmıştır. Klinik olasılık ile birlikte kullanıldığında tanı değeri artmaktadır. Hem klinik olasılık hemde V/Q tarama yüksek olasılıklı ise PTE tanısı %95 oranında doğrulanabilmektedir (59).

Kardiopulmoner hastalığı olmayan ve PA akciğer grafisi normal olan PTE kuşkulu hastalarda yalnızca perfüzyon sintigrafisi normal olması hastalığı dışlamakta yeterli olurken, diğer bütün durumlarda perfüzyon sintigrafisinin ventilasyon sintigrafisi ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (59).

Akciğer sintigrafisi sonuçları genellikle PIOPED çalışması ölçütlerine göre normal, düşük/çok düşük olasılıklı, orta olasılıklı ve yüksek olasılıklı olarak dört kategoriden birisine sokulur (59). Hem V/Q tarama hemde klinik olasılık düşük olasılıklı ise PTE tanısı %4 oranına denk düşmektedir. Yenilenmiş PIOPED kriterlerine göre sintigrafik değerlendirme Tablo 5'te gösterilmiştir (60). Kliniğin ve V/Q sintigrafisi kombinasyonu çoğu hastada birbirini tam olarak desteklemediği

için doğru tanı oranı düşmektedir (22). BT tarama mevcut olmadığı veya kontrendike olduğu durumlarda V/Q taraması yapılması değerlidir (61).

**Tablo 5.** Sintigrafik değerlendirme

<b>Yüksek olasılık</b>
-Eşlik eden ventilasyon kaybı veya akciğer grafi bulgusu olmadan; >2 büyük segmental perfüzyon kaybı veya, -Bir büyük segmental (segmentin %75'i) ve >2 orta büyüklükte segmental (segmentin %25-75'i) perfüzyon kaybı veya, -Dörtten fazla orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı .
<b>Orta olasılık</b>
-Eşlik eden ventilasyon kaybı veya akciğer grafi bulgusu olmadan; 1 orta ve <2 segmental perfüzyon kaybı veya, -Alt akciğer zonunda akciğer grafisinde opasite ile birlikte V/Q kaybı, veya küçük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/Q kaybı veya, -Normal, yüksek, düşük olasılıklı olarak sınıflanamayan bulgular.
<b>Düşük olasılık</b>
-Normal akciğer grafisi ile birlikte çok sayıda uyumlu V/Q kaybı olması, veya üst ve orta akciğer zonunda akciğer grafisinde opasite olması ile birlikte V/Q kaybı olması veya, -Büyük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/Q kaybı olması, veya herhangi bir perfüzyon kaybının daha büyük akciğer grafi bulgusu ile birlikte olması veya, -Perfüzyon kaybı olan alanların normal doku ile çevrilmiş olması, veya normal akciğer grafisi ile birlikte çok sayıda küçük (segmentin %25'inden küçük ) perfüzyon defektinin olması veya, -Nonsegmental perfüzyon kayıpları.
<b>Normal</b>
-Perfüzyon kaybı saptanmaması.

Pulmoner tromboembolizm sonrası endojen trombolitik aktivite nedeniyle, tıkalı damarlarda hızlı bir reperfüzyon gelişir. Bundan dolayı PTE'den kuşku edilen hastalarda sintigrafî mümkün olduğu kadar erken (ideali ilk 24 saat içinde) çekilmelidir (3).

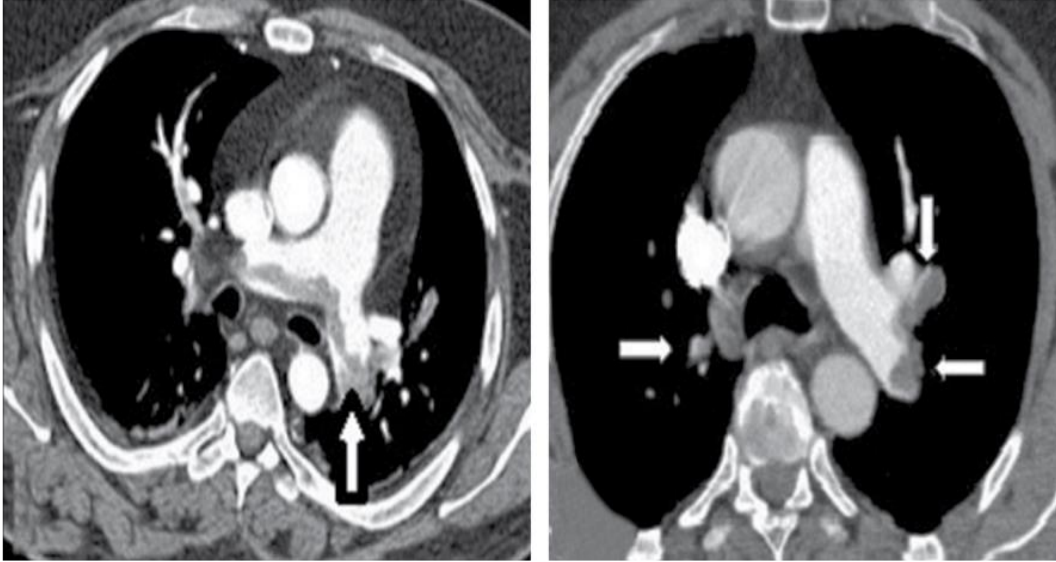
### **Kontrastlı BT-Anjiyografi**

Kontrastlı BT anjiyografi, pulmoner arterde dolma defekti yapan trombüsü segmental düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Santral/lober trombüsleri %97, segmental trombüsleri %68 ve subsegmental trombüsleri %25 oranında gösterir.

Detektör sayısı arttıkça Kontrastlı BT'nin daha periferik arterlerdeki trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar (62).

Spiral BT cihazlarında dedektör tek sıra halinde dizilmiş dedektör elemanlarının oluşturduğu tek boyutlu bir yapı iken, çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) cihazlarında çok sayıda dedektör sırasından oluşan iki boyutlu bir matriks yapısındadır (63). Toraks incelemesi konvansiyonel spiral BT cihazında 30 sn sürerken, multidedektör (MD) cihazlarda daha ince kesit kalınlıkları ile 5-9 sn arasında tamamlanabilmektedir. 64 dedektörlü bir BT cihazında kesit kalınlığı 0,5 mm'ye kadar inmiştir (63,64).

Şekil 2. a, b. Toraks BT anjiyografide Pulmoner emboli. Bilateral massif pulmoner emboli (a). Sol ana pulmoner arter ve sağ alt segmenter pulmoner arterde emboli (b).



Şekil 3. Pulmoner arter içindeki dolum defektleri (a,b) ve parankim kesitinde periferik infarkt(c).





Akut PTE lümen içi dolum defekti şeklinde görülür (şekil-2) (22). Santral veya periferik yerleşimli, kontrast madde ile çevrili dolum defekti şeklinde trombüs görülmesi akut PTE tanısı koydurur. Akut PTE’de damar duvarına komşu ekzantrik trombüs şeklinde de görülebilmekle beraber, bu bulgu daha çok kronik PTE için tipiktir (65).

Toraks BT’de görülen akciğer parankim atenüasyon alanının yarısından fazlası pulmoner kan akımına bağlıdır. Bu nedenle pulmoner kan akımındaki değişiklikler mozaik perfüzyon görünümüne neden olur. Özellikle kama şekilli ve subplevral yerleşimli olanlar infarkt açısından anlamlıdır (şekil-3). Plevral efüzyon sıklıkla görülebilir; ancak spesifik değildir (66).

Kontrastlı çekim için kreatinin değerlerine dikkat edilmelidir. Akut/kronik Böbrek yetmezliği olan ve kreatinin klirensi 50 mL/dakika altındaki hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir (35). Bu değerleri sınırdan geçen hastalar inceleme öncesi ve sonrası yeterli düzeyde hidrate edilmelidir (62).

BT anjiyografi ile akciğer sintigrafisinin karşılaştırıldığı çalışmalarda BT anjiyografinin daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. BT anjiyografinin önemli bir avantajı da; ayırıcı tanı açısından mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir (67).

### **Alt Ekstremitte Venöz Doppler Ultrasonografi**

Semptomatik PTE’si olan hastaların yaklaşık %70’inde DVT mevcuttur ve bunların üçte ikisinde trombüs alt ekstremitte proksimal venlerindedir (68). PTE’si olan hastaların bazılarında DVT’si olduğu halde DVT’ye ait semptomları bulunmaz. Ayrıca DVT’si olan bazı hastaların sessiz PTE’si olabilir. PTE kuşkusu olan bir hastada alt ekstremitte DVT saptanması, ek inceleme yapılmasına gerek kalmadan antikoagulan tedavi başlanabilir. Alt ekstremitte DVT incelemesi kontrast maddenin verilemediği durumlarda PTE’yi doğrulayabilmek için özellikle faydalıdır (69). Derin ven trombozu araştırmak için en sık kullanılan teknikler; alt ekstremitelerin venöz kompresyon ultrasonografisi, iki yönlü ve renkli doppler ultrasonografidir (70).

DVT şüphesi olan hastalarda, ilk sırada yapılması gereken görüntüleme yöntemi kompresyon ultrasonografisi (KUS)'dir. Kompresyon ultrasonografisinin proksimal DVT için duyarlılığı %95, özgüllüğü ise %98'dir (71). Derin ven trombozu ile ilgili klinik bulguların varlığında, kompresyon USG'si ile proksimal trombüs tanı şansı artmaktadır. Ultrasonografisi tanısal olmayan, ancak PTE kuşkusu olup kanıtlanamayan olgularda, seri ultrasonografik izlem (7 ve 14. günler) önerilir (35). KUS ile rezidüel trombüslerin varlığının araştırılması, tedavi sürecini belirlemede faydalıdır (72). Distal ve proksimal derin venlerin kombine değerlendirildiği komplet kompresyon ultrasonografisi (KUS) yöntemi, başlangıçta DVT saptanmayan hastalarda seri USG gereksinimini azaltabilir. Komplet KUS yöntemi ile DVT saptanmayan hastalara, antikoagülan tedavi verilmesi önerilmez (73).

Pulmoner tromboemboli, üst ekstremité derin venlerinden de kaynaklanabilir. PTE hastalarında mümkün olduğu kadar hem alt hem üst ekstremité doppler ultrasonografisi yapılması önerilmektedir (74). Üst ekstremité DVT'sinin PTE vakalarının %10-36'sının sebebi olduğu rapor edilmektedir. Tanıda renkli doppler ultrasonografi, kompresyon ultrasonografisi gibi invaziv olmayan yöntemler tercih edilmektedir (75).

### **Manyetik rezonans görüntüleme (MR)**

Manyetik Rezonans görüntüleme ile, pulmoner arterler içinde trombüs doğrudan görüntülenir. Kontrast madde verilmesi kontrendike olan hastalarda BT anjiyografiye alternatif olarak kullanılabilir. Diğer tekniklerle görüntülemenin güç olacağı pelvis içi damarlardaki ve vena kava inferioradaki trombüslerin saptanması için yararlı olabilir. İyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeni ile gebelerde kullanılabilir. Hareket artefaktların yarattığı görüntüleme sorunları nedeniyle spiral BT'den daha az kullanılır. Subsegmental pulmoner arterleri göstermede etkinliği düşüktür (76).

### **Pulmoner Anjiyografi**

Pulmoner tromboemboli tanısında altın standart test olarak kabul edilir. Buna rağmen subsegmental arterlerdeki trombüsler için tanısal olamayabilir (77).

Yüksek klinik olasılıklı hastalarda noninvazif tanı yöntemleriyle PTE tanısının dışlanamadığı olgularda endikedir. Ayrıca kateter ve cerrahi embolektomi öncesi, trombüs yaygınlığının gösterilmesi amacıyla da yapılması önerilir (35).

### **Ekokardiyografi**

Pulmoner tromboembolili olguların yaklaşık yarısında sağ ventrikül dilatasyonu saptanmaktadır. Ekokardiyografi (EKO), mortalite riski orta/yüksek PTE’de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde ve mortalite riski yüksek PTE ile karışabilen; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır (78).

Sağ ventrikül (RV) dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, sağ odacıklarda mobil trombüs varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale varlığı PTE’li hastaların EKO’sunda gözlenebilecek değişikliklerdir. Ancak bu bulgular esas olarak mortalite riski yüksek PTE’de gelişir ve PTE’nin ağırlığını gösterir. Mortalite riski orta olan PTE olgularında sağ ventrikül dilatasyonu varlığı, erken mortalite riskini gösterebilen bir durumdur ve bu hastalardan bir kısmına yüksek risk nedeniyle antikoagülan yerine trombolitik tedavi önerilir. Ekokardiyografide RV/LV oranının  $\geq 0.9$  olması, mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (79)

### **2.6 TANI**

PTE kuşkusu ile başlanan antikoagülan tedavinin yüksek kanama riski taşınması nedeni ile tanının en kısa sürede doğrulanması gerekir. Klinik bulguların nonspesifik olması nedeniyle invaziv ve non-invaziv tanısal testlere gereksinim duyulmaktadır. İnvaziv tanısal testler, kolay ulaşılamayan ve bazen yorumlaması zor yöntemlerdir (41). İnvazif tanı yöntemlerine gereksinimi büyük ölçüde ortadan kaldırmaya yönelik geliştirilen noninvaziv tanı stratejileri; klinik değerlendirme, D-dimer, alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi, spiral BT anjiyografi ve ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi gibi yöntemlerin değişik kombinasyonlarını barındırır (41,43,45).

Algoritma seçiminde; hekimin sahip olduğu yerel olanaklar, bu incelemeleri yapan kişilerin tecrübesi, maliyet ve kullanılan testlerin kanıta dayalı güvenilirlik oranları göz önüne alınmalıdır. Tanısal algoritmaların çoğu, hemodinamik olarak stabil olan ayakta hastalara yöneliktir (35).

### **1. Acil servise Ayaktan Başvuran PTE Kuşkulu Stabil Hastalarda Tanı**

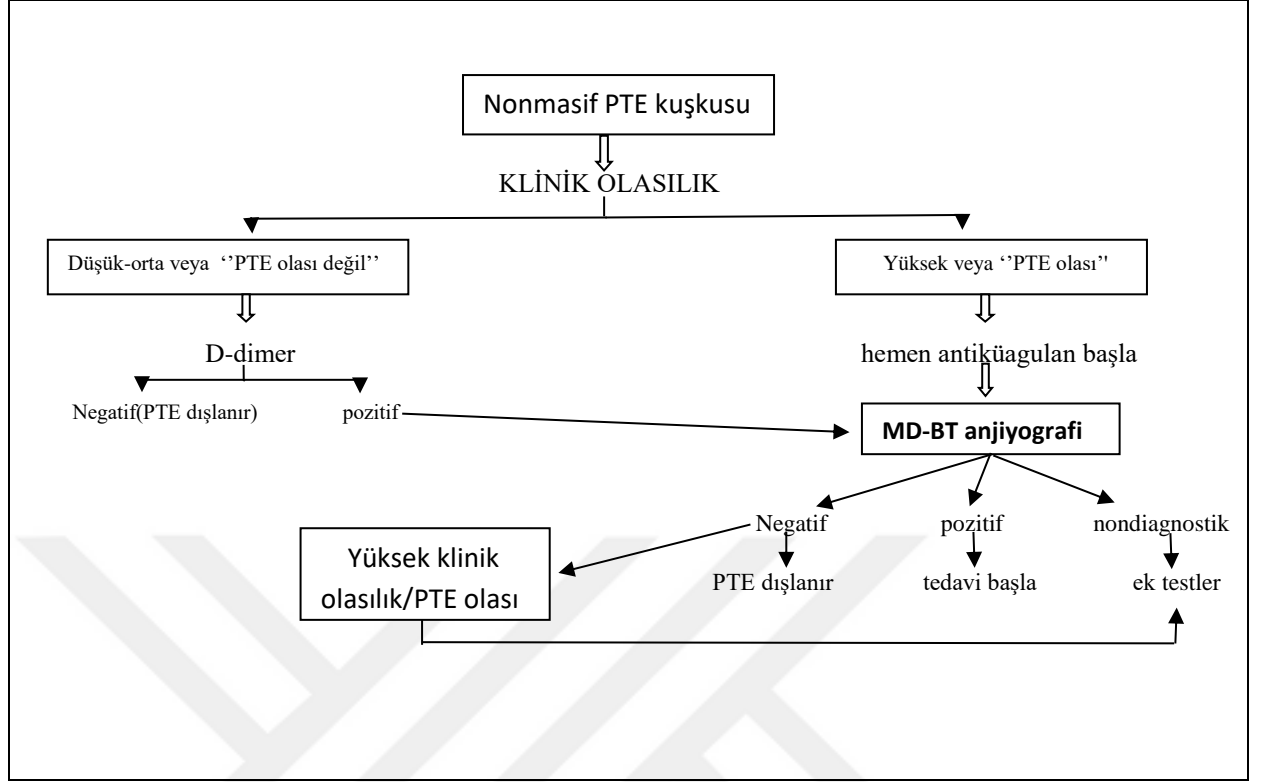
Pulmoner tromboembolizm (PTE) tanısında hastalıktan kuşkulanan en önemli adımdır (35). Yeni ortaya çıkan, kardiyak ve solunum sistemine ait yakınmalarla başvuran tüm olguların ayırıcı tanısında PTE'nin akla gelmesi çok önemlidir (80). Ama pulmoner emboliyi düşündüren klinik semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalardaki PTE prevalansı yaklaşık %30 civarındadır (81).

PTE'nin dışlanması ve gereksiz tanısal testlerin uygulanmasının önlenmesi, en kısa zamanda, doğru ve kesin tanı konulması için çeşitli algoritmalar geliştirilmiştir. Bu algoritmalar klinisyenin tanı koymada izleyeceği yolu özet olarak göstermektedirler (82). Bu algoritmaların çoğunda uygulanan klinik skorlama (Wells, Genova v.s.) yöntemi ile tahmin edilen, düşük ve orta olasılıklı PTE'de hastalarda D-dimer bakılması önerilmekte, yüksek olasılık öngörülen hastalarda ise D-dimer bakılmaksızın yapılabiliyorsa doğrudan multidedektör BT anjiyografi çekirilmesi önerilmektedir (82). Türk Toraks Derneği 2015 pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşma rehberinde; nonmasif (BT ve V/Q öncelikli tanısal yaklaşım) ve Masif pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanı ve tedavi algoritmaları oldukça pratik görünmektedir (şekil 4,5,6).

**BT öncelikli tanısal yaklaşım;** PTE tanısında, çok detektörlü BT (detektör sayısı >4), çok kesitli çekimler ve rekonstrüksiyon teknikleri sayesinde öncelikli olarak başvuru görüntüleme yöntemidir. Tanı için en az bir segmental trombus varlığı gösterilmelidir (83,84).

Yüksek klinik olasılıklı olarak değerlendirilen ve antikoagulan başlanan hastada; MD-BT negatif ise tedavi kesilir, pozitif ise devam edilir. Eğer nondiyagnostik ise ek testler; V/Q sintigrafisi, alt ekstremité doppler USG, seri doppler USG gibi görüntüleme yöntemleri ile tanı doğrulanmalı veya dışlanmalıdır (35).

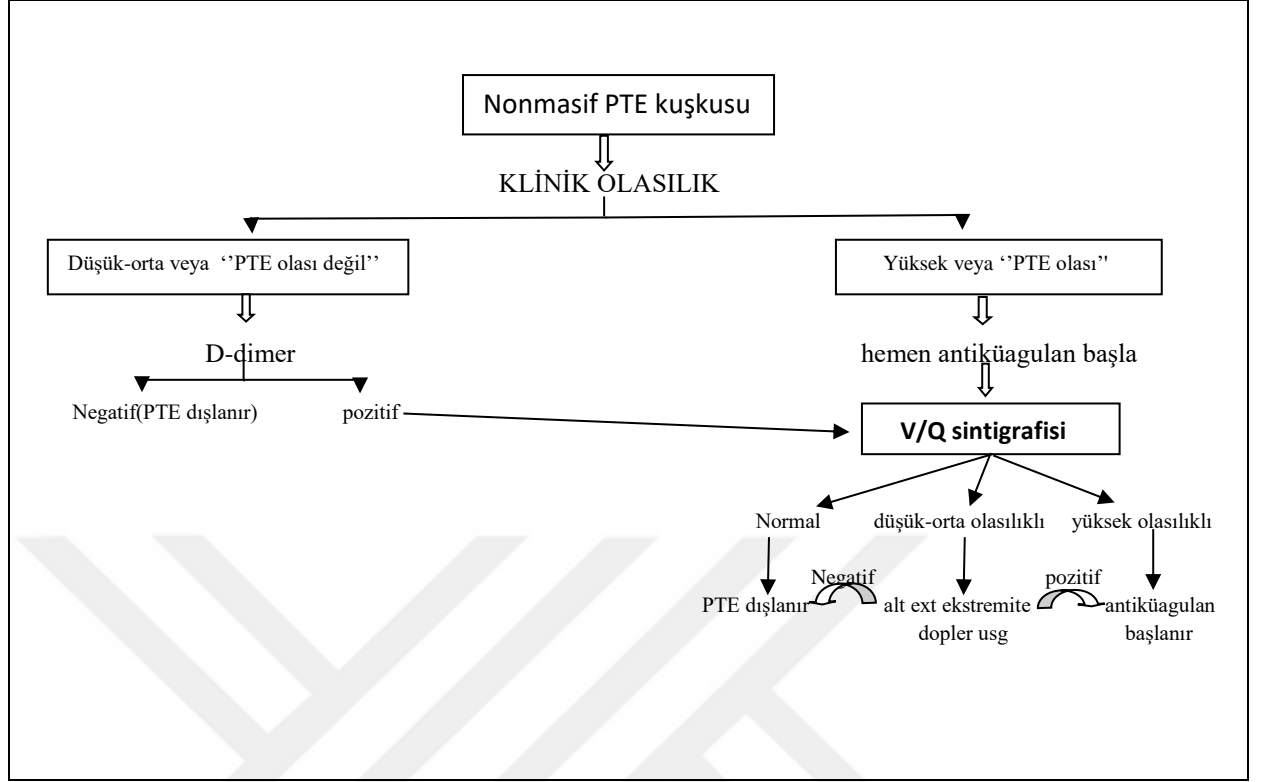
**Şekil 4.** Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda BT öncelikli tanısal yaklaşım



**V/Q sintigrafisi öncelikli tanısal yaklaşım;** V/Q sintigrafisi bulunan merkezlerde, MD-BT anjiyografi yerine kullanılması bir seçenektir. Özellikle BT'ye göre daha az radyasyon riski taşıması nedeniyle, genç kadınlarda, göğüs kanseri riskini azaltmak amacıyla tercih edilebilir (85). Ayrıca renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda tercih edilir.

Akciğer grafisi normal bulunan genç hastalarda, V/Q sintigrafisi veya tek başına perfüzyon sintigrafisinin tanı değeri yüksektir (Şekil-5) (86). Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi sonucu; yüksek ve orta klinik olasılıklı hastalarda büyük oranda tanı koydurucudur. Ancak, hastada önceden geçirilmiş PTE öyküsü varsa ya da klinik olasılık düşük ise ek testler (alt ekstremitte venöz Doppler USG, BT anjiyografi, seri Doppler USG gibi) önerilir (67,87).

**Şekil 5.** Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda V/Q öncelikli tanısal yaklaşım



## 2. Hastanede Yatan Pulmoner Tromboembolizm Kuşukulu Hastalarda Tanı

Hastanede yatan, özellikle yaşlı ve ek hastalığı bulunan hastalarda, D-dimer testi, çoğunlukla pulmoner emboli dışı nedenlerle pozitif olabilir. Bu hastalarda, klinik skorlamanın ve D-dimer testinin güvenilirliğini azalmaktadır (88,89,90).

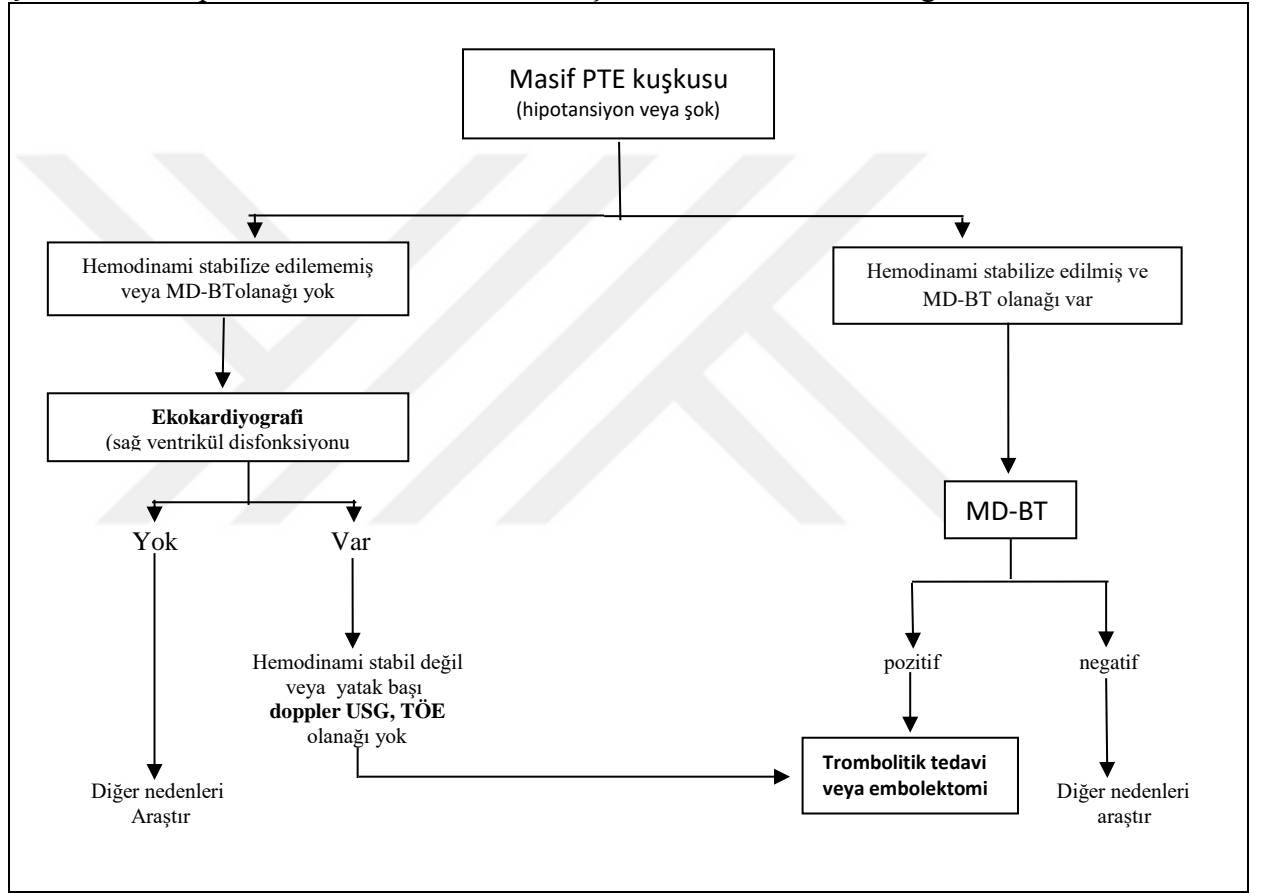
Hastahanedeki yatan hastalarda PTE kuşkusunu varsa ilk inceleme olarak konrendikasyon yoksa MD-BT anjiyografi önerilir. MD-BT anjiyografiye aynı seansta alt ekstremitte BT venografi eklenmesi, tanı şansını artırır (43). Ancak bu ek incelemenin ek radyasyon yükü dışında, alt ekstremitte dopler USG görüntülemesine göre tanısal üstünlüğü yoktur (91).

Yaş arttıkça ve özellikle KOAH gibi kronik kardiyopulmoner hastalık varlığında nondiyagnostik sintigrafi oranı yükselir (90,92). Ayrıca bu durumlarda, yüksek olasılıklı perfüzyon sintigrafisinin pozitif beklenen değeri de düşer (87,93). Bu nedenle yaşlı ve kardiyopulmoner hastalığı bulunan PTE kuşukulu hastalarda önerilmemekle birlikte, sintigrafi kullanılacak ise mutlaka ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi birlikte yapılmalıdır (35).

### 3. Masif PTE Düşünülen Hastalarda Tanı

Masif pulmoner emboli olgularında ölümlerin yarısından fazlası, ilk 1 saat içinde gelişmektedir (94). Ani dispne, siyanoz, akut sağ kalp yetersizliği bulguları ve hipotansiyon gibi bulgularla masif pulmoner emboliden kuşku edilen durumlarda, kanama riski yüksek değilse derhal standart heparin ile antikoagulan tedaviye başlanmalıdır (35).

Şekil 6. Masif pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması



Eğer hastanın hemodinamik durumu uygun ve olanak varsa MD-BT anjiyografi çekilmelidir. Klinik olarak masif pulmoner emboli kuşku hastada MD-BT anjiyografide yaygın/büyük trombüs varlığı, trombolitik tedavi kararı için yeterlidir. Fakat ciddi hemodinamik bozukluk nedeniyle BT çekilemediğinde; hem acil reperfüzyon tedavi kararı için sağ ventrikül disfonksiyonunun saptanması, hem de bu tabloya neden olabilecek diğer durumların (aort diseksiyonu, akut koroner sendrom, valvuler disfonksiyon ve perikard tamponadı gibi) ayırıcı tanısı için acilen

yatak başında transtorasik ekokardiyografi yapılmalıdır (95,96). Ayrıca EKO ile nadirde olsa intrakardiyak trombus gözlenebilir. Yatak başında alt ekstremite venöz doppler USG uygulanması ile pozitif sonuç alınması trombolitik tedaviye başlanmasını sağlar (35).

## 2.7 TEDAVİ

Klinik kuşkusu yüksek olan hastalarda kanama riski yüksek değilse, tanı dışlanana kadar hemen düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), standart heparin (SH) veya yeni oral antikoagülan (YOAK) ilaçlarından birisi başlanılır. Orta düzeyde klinik kuşku varlığında tanısal testler 4 saatten geç, düşük klinik kuşku hastalarda 24 saatten geç sonuçlanacaksa, tanı kesinleştirilene kadar yine antikoagülan tedavi başlanması önerilmektedir. Masif PTE kuşkusunda yüksek doz (aPTZ>80s düzeyinde tutacak şekilde) anfraksiyone heparin başlanmalıdır (8).

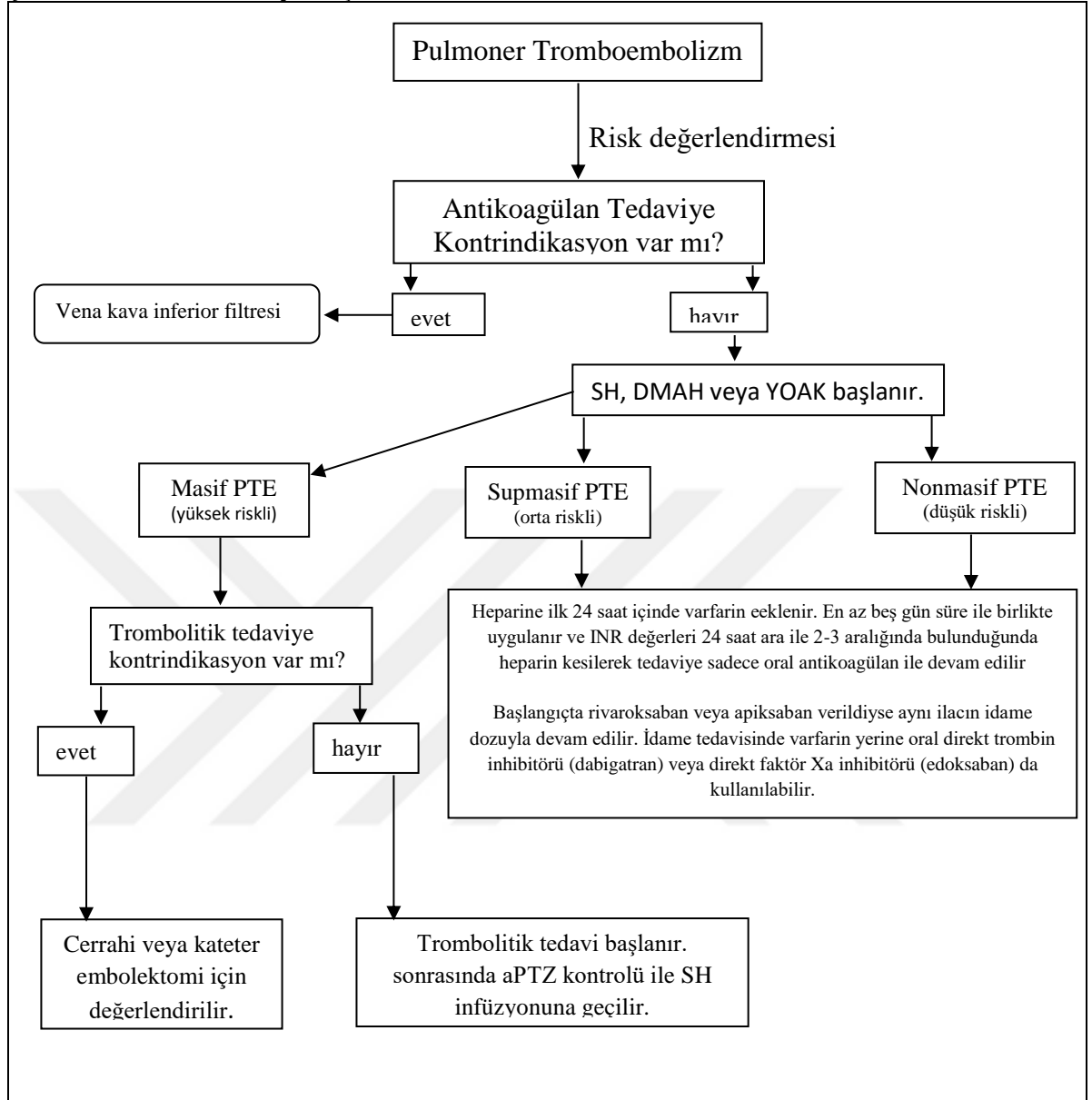
Tanı kesinleştğinde heparin tedavisi en az beş gün sürdürülmelidir. Başlangıç tedavisi rivaroksaban için 3 hafta, apiksaban için 7 gündür. Antikoagülan tedavinin kontrindike olduğu durumlarda vena kava inferior filtreleri takılmalıdır (şekil-7) (35).

Klinik olarak PTE olasılığı orta ya da yüksek ise tanısal işlemler devam ederken vakit kaybetmeden parenteral yolla tedaviye başlanmalıdır ve hastaya ait özel bir durum söz konusu değilse (tekrarlayan DVT, altta yatan devam eden tetikleyici faktör vb) tedavi en az üç ay sürmelidir. Akut olarak başlanan tedaviye warfarin ile devam edilebilir. Ancak PTE’de en önemli yeniliklerden birisi tedavi konusunda olmuş ve yeni oral antikoagülan ilaçlar (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban) DVT ve PTE tedavisinde kullanıma girmiştir (97,98).

Masif olmayan olgularda, tedaviye ilk 24 saatte oral antikoagülan (warfarin) eklenir. Kanama riski düşük hastalara ilk 2 gün, 10 mg verilmesi hedeflenen İNR (2,0-3,0) değerine daha hızlı ulaşılmasının ve hastane yatış süresinin kısalmasını sağlar. Ama kanama riski taşıyan ve özellikle 75 yaşın üzerindeki hastalarda warfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması daha güvenlidir (8). Ardışık olarak iki gün INR değeri 2,0-3,0 arasında bulunduğu, heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagülan ile 3-6 ay (en az üç ay) devam edilir.



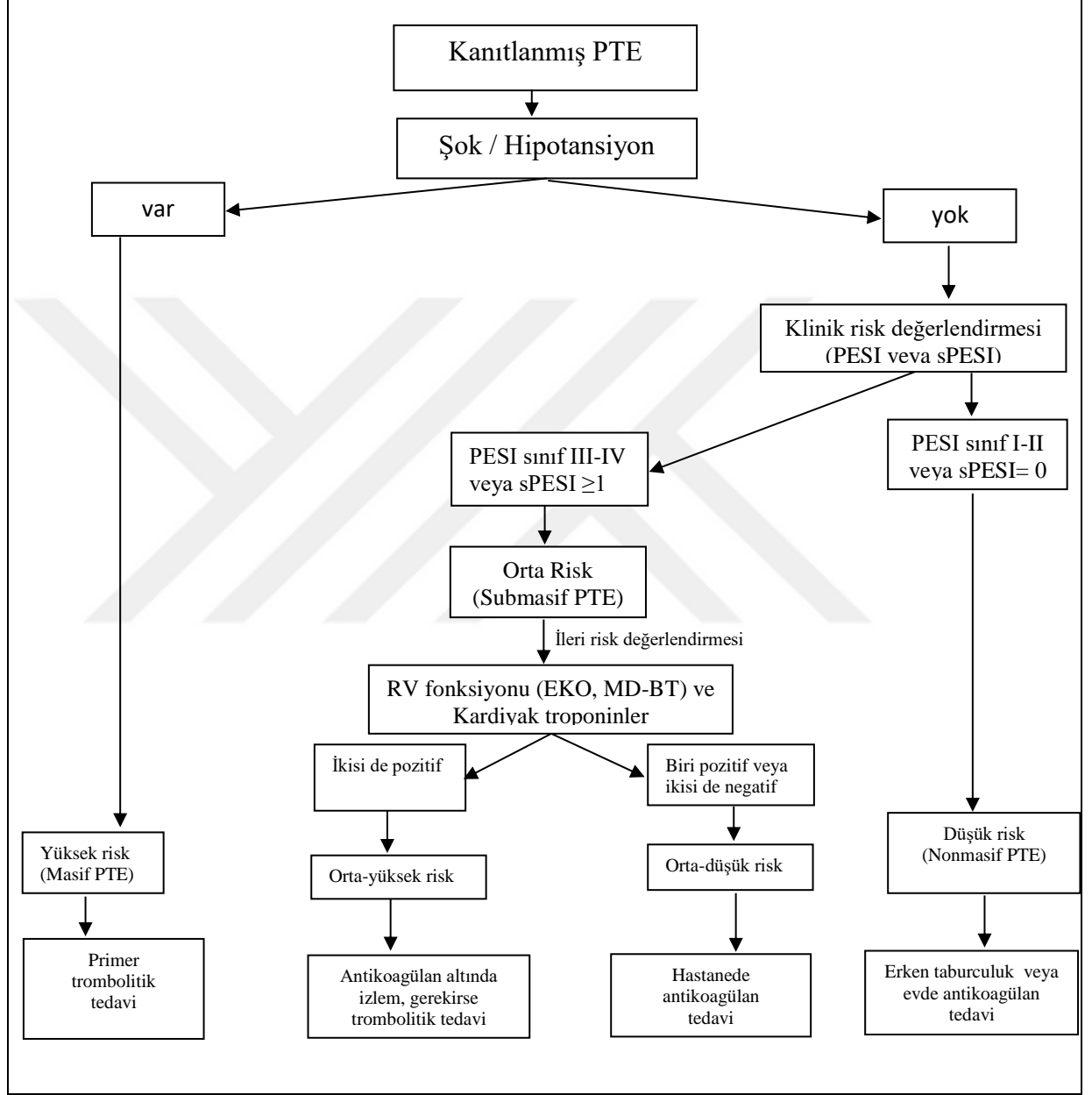
Şekil 7. PTE'de tedavi yaklaşımı



Hemodinami yönünden stabil olmayan hastalarda ise acil pulmoner reperfüzyon tedavisi gerekmektedir. Bu durumda trombolitik ajanlar (streptokinaz, urokinaz ve rekombinan doku plazminojen aktivatörü, rTPA) kullanılmalıdır. ESC 2014 klavuzunda trombolitik tedavi konusundaki öneriler bir önceki klavuzla benzerdir. Yine bu gruba giren hastalara yönelik düşük molekül ağırlıklı heparinler ve fondaparinux için kanıt olmadığından, fraksiyone olmayan heparin tercih edilmelidir. Sağ kalpte hareketli trombüsü olanlar için trombolitik tedavi uygulanması konusu halen tartışmalıdır çünkü mortalite riski yüksektir. Böyle

hastalar cerrahi embolektomi için değerlendirilmelidir. Ayrıca trombolitik tedavi başarısız olursa ya da kontrendike ise cerrahi embolektomi düşünülmelidir (99,100).

Şekil 8. Risk degerlendirmesine göre, önerilen tedavi stratejisi



Pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI) skorlamasında sınıf I ve II veya sPESI'nin=0 hesaplanması erken kötü prognoz için düşük riski göstermektedir. Bu gruptaki (nonmasif PTE) hastalar; hastaneden erken taburcu edilebilir ya da antikoagülan tedavi başlangıçtan itibaren evde de uygulanabilir (şekil-8) (35).

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu olmadan malignite tanısı amacıyla çekilen torasik MD-BT'de rastlantısal olarak %5'e kadar asemptomatik PTE saptanmaktadır (101-102). Asemptomatik PTE, semptomatik ve rastlantısal PTE ile karşılaştırıldığında nüks, mortalite ve komplikasyon yönünden fark bulunmamıştır (103). Yapılan çalışmalarda rastlantısal veya asemptomatik PTE'nin semptomatik PTE gibi tedavi edilmesi önerilmektedir (104).

### **2.7.1 Destek tedavisi**

pulmoner tromboembolizmde genel eğilim olarak hastaların 24-48 saat süre ile yatak istirahati ve ayağa kaldırılmaması önerilmektedir. Hastada ciddi plöretik ağrı mevcut ise narkotiklerden önce nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar tercih edilmelidir (105).

Hipoksemi ve solunum yetersizliği, pulmoner embolinin en önemli komplikasyondur. Hipoksemi gelişen PTE hastalarında nazal kanül veya yüz maskesi ile saturasyon %92'nin üzerinde olacak şekilde oksijen tedavisi verilmesi gereklidir (35). Oksijen destek tedavisine rağmen solunum yetmezliği derinleştğinde, O<sub>2</sub> desteği mekanik ventilasyon ile sağlanmalıdır. Ancak mekanik ventilasyon intratorasik basıncı artırarak kalbe venöz dönüşü önler, öte yandan neden olduğu hiperinflasyon da pulmoner vasküler direnci artırarak sağ ventrikül disfonksiyonuna yol açabilir (94).

Sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu olan PTE'li hastalarda sıvı tedavisi, olası hipovolemiyi düzeltmek için dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Fazla sıvının zaten iyi çalışmayan sağ ventrikül fonksiyonlarını daha da bozabileceği akılda tutulmalıdır (94,106). Hipotansif masif pulmoner tromboemboli hastalarında, sıvı replasmanı hastanın durumunu düzeltmez ise, vazopresör ilaçlara acil olarak başlamak gerekir. Çünkü sıvı tedavisini artırmak hastanın ventrikül fonksiyonlarının daha da bozulmasına yol açacaktır. Bu amaçla norepinefrin, dopamin ve epinefrin kullanılabilir (106).

### **2.7.2 Antikoagülan tedavi**

Pulmoner tromboembolizmde antikoagülan tedavinin bir an önce başlanması nüksü ve mortaliteyi azaltır, ancak kanama riski açısından hastaların

dikkatle değerlendirilmesi ve yakın izlenmesini gerektirir (35). Hızlı antikoagülasyon standart (fraksiyone olmamış) heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), parenteral direkt trombin inhibitörleri (fondaparinuks) gibi parenteral antikoagülan ajanlarla ve YOAK'lar ile sağlanır (107,108).

### Standart heparin

Anfraksiyone heparin, antikoagülan aktivitesini antitrombine bağlanarak gösterir. Heparin-antitrombin (AT) kompleksi trombin yanında, FXIa, FXa ve FIXa'yı da inhibe etmektedir. antikoagülan etkisinden bağımsız olarak trombositler ve endotel hücrelerini etkileyerek kanamaya neden olabilir (35). Heparin aynı zamanda osteoblast oluşumunu baskımlarken, osteoklastları aktifleştirerek osteoporoz riskini artırır (109).

Plazma yarılanma ömrü doza bağlı olarak 30 dakika ile 3 saat arasında değişir. İntravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Heparinin intravenöz olarak bir defada yükleme dozu verildikten sonra sürekli i.v. infüzyon şeklinde uygulanması tercih edilir. Heparin, yarı ömrünün kısa olması, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda DMAH'lara göre daha avantajlıdır (35).

Başlangıçta yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin i.v. bolus uygulanır. Ardından, %5'lik dekstroz solüsyonu içinde 18 IU/kg/saat hızında sürekli infüzyona geçilir. İnfüzyon pompası veya doz ayarlayıcı set en uygun kullanım yöntemidir. Heparinin terapötik indeksi çok dar olduğundan antikoagülan etkisi ve kanama riski, aPTZ ile yakından izlenmelidir (Tablo 6) (110).

**Tablo 6.** Vücut ağırlığına göre SH uygulaması

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

Toplam günlük doz 35000 uluslararası üniteyi (IU) aştığında kanama riski belirgin olarak artmaktadır. Günlük heparin dozu bu düzeyin üzerine çıkılmasına rağmen, aPTZ hedef aralığa ulaşmıyorsa “heparin direnci“ düşünülmelidir (35). aPTZ’nin normal değeri 25-35 saniyedir. Heparin için hedeflenen aPTZ değeri, hastanın bazal kontrol değerinin, ya da normal aPTZ’nin üst değerinin 1,5 katı olmalıdır. İdame aPTZ değeri, kontrol değerinin veya normal aPTZ üst değerinin 1.5-2.5 katı arasında olmalıdır (111).

**Tablo 7.** Heparin tedavisinin kontrindikasyonları

<b>Göreceli Kontrendiaksyonlar</b>	Hemorajik diyatez Malign hipertansi Peptik ülser Göz cerrahisi Epidural anestezi Beyin cerrahisi operasyonu geçirilmiş olması
<b>kesin kontrendikasyonlar</b>	Heparin sodyuma aşırı duyarlılığı olan hastalarda Dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalarda İntrakraniyal kanama kuşkusu Ağır trombositopeni (<50.000/mm <sup>3</sup> ) varlığı Heparine bağlı trombositopeni öyküsü varlığı

Heparinin en sık görülen yan etkisi kanamadır. Majör kanama riski %2’den azdır (112). Aktive parsiyel tromboplastin zamanının aşırı uzaması, son bir ay içinde ameliyat öyküsü, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, ciddi trombositopeni ile birlikte antiagregan tedavisi gibi durumlarda kanama riski yüksektir (35). Heparin tedavisinin kontrendikasyonları tablo 7 ‘de gösterilmiştir.

Heparinin hemorajik olmayan iki önemli komplikasyonu vardır. Bunlar heparine bağlı immün trombositopeni (HİT) ve osteoporozdur. Diğer hemorajik olmayan komplikasyonlar (nekroz, hipersensitivite ve alopesi gibi cilt lezyonları, serum transaminazlarında yükselme) çok nadir görülür. HİT, heparine bağımlı IgG yapısında antikorlar aracılığı ile gelişir. Bu antikorlar trombositlerin yüzeyindeki Fc reseptörlerine bağlanarak trombositleri aktive ederler ve aktive olan trombositler kan dolaşımından uzaklaştırılırlar. Böylece trombositopeni gelişir. Aynı zamanda aktive olmuş bu trombositler koagülasyon faktörleri üzerinde etki göstererek

trombin oluşumuna katkıda bulunurlar. Bu iki olay birlikte venöz ve arteriyel sistemde tromboz gelişimini tetikler. Osteoporoz ise heparinin osteoblastlara bağlanması ve daha sonra osteoklast aktivasyonuna neden olan faktörlerin salgılanması sonucu gelişir (113).

### **Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH)**

Düşük molekül ağırlıklı heparinler, anfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile elde edilirler. Her bir Düşük molekül ağırlıklı heparin farklı depolimerizasyon yöntemi ile hazırlandığından farmakokinetik özellikleri ve antikoagülan aktiviteleri de değişkenlik gösterir (35).

Eliminasyon yarı ömrü standart heparinin aksine 3-6 saat arasında olup, dozdan bağımsızdır. Bu yüzden DMAH'ler kiloya uygun dozda laboratuvar izlem gerektirmeden uygulanabilir. Platelet Faktör 4'e daha az bağlandıkları için HIT daha seyrek görülür. Uzun süreli kullanımlarda standart heparine göre osteoporoz riski daha düşüktür (114).

DMAH'ler subkutan yolla, vücut ağırlığına göre uygulanırlar. Genellikle günde iki kez verilmekle birlikte günde tek doz uygulanan preparatları da mevcuttur. Ülkemizde bulunan DMAH'ler ve tedavi dozları Tablo 8'de verilmiştir.

**Tablo 8.** Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları

<b>DMAH</b>	<b>Doz</b>	<b>Hedef Anti-Xa U/mL</b>
Enoksoparin	1 mg/kg/12 saat veya 1,5 mg/kg/24 saat (180 mg/gün'ü geçmeyecek)	0,6-1
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 IU/gün'ü geçmeyecek)	1,05 (Tek doz)
Nadroparin	85,5 IU/kg/12saat veya 171 IU/kg/24 saat (17100 IU/gün'ü geçmeyecek)	0,6-1
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat	0,85
Parnaparin*	6400 IU/24 saat	

\*DVT tedavisinde

Böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi <30mL/dk olanlarda) standart heparin tercih edilmelidir. DMAH kullanma zorunluluğu varsa günlük doz %50 azaltılmalıdır ve zirve anti-Xa aktivitesi monitorize edilerek doz ayarlanmalıdır (35). Fraksiyone olmamış heparin(SH) ile DMAH'ler arasında hemorajik komplikasyonlar ve mortalite açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar

mevcuttur (115). Bu nedenle akut PTE tedavisinde DMAH'lerin SH'e tercih edilebileceği bildirilmektedir (116). DMAH'ler hamilelik dönemi ve emziren annelerde güvenle kullanılabilirler (35).

**Fondaparinux;** Aktif faktör X'un (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz s.c. uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez. Platelet Faktör 4 (PF4) ile etkileşimi bulunmadığı için trombositopeniye neden olmaz. Bu nedenle heparine bağlı trombositopenide antikoagülan olarak heparin yerine kullanılabilir. Kanama riski DMAH'lerden daha fazladır ve antidotu yoktur (35).

Ülkemizde şu anda sadece ortopedik kalça operasyonları sonrası profilaksi için onayı bulunmaktadır.

### **K vitamini antagonistleri**

Varfarin sodyum en sık kullanılan K-vitamini antagonistidir (KVA). K-vitaminine bağlı koagülasyon faktörleri olan II, VII, IX ve X'un aktivasyonunu önleyerek etkinlik gösterir.

Günümüzde oral antikoagülanların, trombüs yükünün ve kanama riskinin fazla olmadığı olgularda SH veya DMAH ile yapılan başlangıç tedavisinin ilk 24 saatinden sonra tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Trombüs yükü fazla ve/veya kanama riski yüksek olgularda oral antikoagülanlar daha geç dönemde tedaviye eklenebilir. Kanama riski düşük olanlarda ilk 2 gün 10 mg verilmesi, INR değerinin daha çabuk  $\geq 2$  değerine ulaşmasını, dolayısıyla hastane yatış süresinin kısılmasını sağlar. Kanama riski olanlar ve yaşlı hastalarda (>75 yaş) varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması önerilir (117).

Antikoagülan tedaviye tek başına, doğrudan KVA'lar ile başlanmamalıdır. KVA'lar sadece pıhtılaşma faktörlerini değil aynı zamanda antikoagülan etkisi olan protein C ve S'yi de inhibe ederler. Tedaviye tek başına basıldığında protein S ve C eksikliği nedeniyle hiperkoagülabiliteye neden olur. Bu nedenle PTE olgularında başlangıç tedavisinde tek başına yer almaz (35).

Varfarin kullanan hastalarda özellikle siklooksijenaz selektif COX-2 inhibitörü nonsteroidal antiinflatuar ajanlar ve bazı antibiyotikler birlikte kullanılmamalıdır. Mekanik kalp kapağı, akut koroner sendrom, geçirilmiş koroner bypass veya koroner stenti olanlar hariç antitrombosit ajanlarla birlikte verilmemelidir (Tablo 9) (117). Varfarin grubu oral antikoagülanlar pek çok ilaç ve besinle etkileşimde bulunurlar (tablo 10) (35). Bu nedenle klinisyenin tedavi sırasında diğer ilaçların kullanımını konusunda dikkatli olması ve ayrıntılı öykü alması önemlidir.

**Tablo 9.** Varfarin ile birlikte kullanılmaması gereken ilaçlar

<b>Antibiyotikler</b>	<b>Antitrombosit ajanlar</b>
Sefaleksın	Aspirin
Sefradin	Klopidogrel
Sefalosporinler	Aspirin + Klopidogrel
Metronidazol	<b>Non steroidal antiinflatuar ajanlar (NSAİD)</b>
Kotrimaksazol	COX-2 selektif NSAİD
Levofloksasin	<b>Antidepresan ajanlar</b>
Norfloksasin	Selektif seratonin reuptake inhibitörleri (SSRI)
Amoksisilin	<b>Tramadol</b>
Amoksisilin/klavulanik asit	
Doksisiklin	
Flukanazol	

Varfarin kanama dışında, daha nadir olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, alopesi, dermatit ve ürtiker yapabilir. Teratojenik etkilerinden dolayı oral antikoagülanların gebeliğin ilk üç ayında kullanımları mutlak kontrendikedir. Emzirme sırasında bebekte kanama riski oluşturmazlar. Protein C eksikliği olan olgularda, 10 mg/gün ve üzeri dozda verildiğinde ciltte nekroz oluşturabilir (35).



**Tablo 10.** Koagülasyonu etkileyen bitkiler

<b>Gurup</b>	<b>Örnekler</b>
<b>Kumarin içeren bitkiler</b>	Kereviz, acı ağaç, maydanoz, karahindiba, anason, meyan kökü, papatya, At kestanesi, bohça otu, çemen, dağ kestanesi, ısırgan otu, kırmızı biber, kırmızı yonca, melekotu, melilot, parmakotu, sinameki, su rezenesi, su yoncası, tatlı yonca, yabani turp, yabani havuç, yabani kıvırcık salatası, yonca, zargan.
<b>Antikoagülan özelliği olan bitkiler</b>	Deniz yosunu, kara silcan
<b>Salisilat içeren ve/veya antiplatelet özelliklere sahip olan bitkiler</b>	Karahindiba, karanfil, yer elması, zencefil, ayakotu, demirhindi, fil kulağı, koyungözü, Kaşıkotu, keklik üzümü, meyan kökü, sarımsak, su yoncası, sinameke, karayılan kökü ekstresi, su rezenesi, süt otu, söğüt, toz ağacı, anıt ağacı.
<b>Fibrinolitik özelliklere sahip olan bitkiler</b>	Kırmızı biber, sarımsak, soğan, ananas, Ginseng.
<b>Koagülan özelliklere sahip olan bitkiler</b>	Civanperçemi, kaşıkotu, ökseotu

### **Yeni oral antikoagülanlar**

Akut VTE saptanan hastalar sıklıkla benzer mortalite, nöks VTE ve majör kanama oranlarına sahip fraksiyone olmayan heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin veya fondaparinux ile tedavi edilmektedir (104). Hastaların çoğunda yarım asırdan uzun süredir kullanılan warfarin (oral vitamin K antagonisti) ile tedaviye devam edilmektedir. Fakat bir metaanalizde warfarinin supratherapötik uluslararası normalizasyon oranında (INR) %44 kanama komplikasyonu olduğu ve subterapötik dozlarda ise %48 tromboembolik olayların geliştiği gösterilmiştir (98). Bununla beraber etkisinin yavaş başlaması, değişken farmakolojik etkisi, sık takip gerektirmesi ve birçok ilaç ve gıda ile etkileşime girmesi araştırmacıları yeni oral antikoagülan arayışına yönlendirmiştir (118). Bu nedenle yakın zamanda yeni direk oral antikoagülanlar (YOAK) geliştirilmiştir. Bunlar vitamin K antagonisti olan warfarinin aksine direk/selektif trombin inhibitörü olan dabigatran eteksilat ve direk faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, apiksaban ve edoksabandır (35).

Derin ven trombozu ve stabil PTE'li hastalarda yapılan prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda; oral rivaroksaban ve apiksabanın PTE'nin akut döneminde nüks ve erken mortalite açısından standart tedavi kadar etkili oldukları, uzun süreli idame tedavisinde varfarine göre daha az majör kanamaya neden oldukları gösterilmiştir (119,120).

### **Dabigatran eteksilat;**

Dabigatran eteksilat direk trombin inhibitörü olan bir YOAK'dır. Uzun süreli tedavide dabigatran/varfarin plasebo kontrollü çalışmalarda; oral dabigatranın en az varfarin kadar etkili olduğu bildirilmiştir (121). Akut VTE tedavisinde etkinliği ve güvenliliği konusunda yeterli veri yoktur

Dabigatran eteksilat alındıktan sonra karaciğerde aktif formu olan dabigatrana dönüşür ve ardından trombine yüksek afinite ve spesifite ile bağlanır (122). Nonmasif PTE'nin uzun süreli idame tedavisinde 2x150 mg/gün dozunda kullanılabilir. Seksen yaşın üzerinde, gastrit, özofajit ve gastroözofageal reflü varlığında 2x110 mg/gün önerilmektedir. Rifampisin, fenitoin ve karbamazepin etkinliğini azaltırken, etkinliğini arttıran sistemik ketakonazol, siklosporin ve itrakonazol ile birlikte kullanımı kontrendikedir (35).

Kreatini klirensi (CrCl) <15 mL/dk olan hastalarda kontrendikedir ve FDA tarafından CrCl 15-30 mL/dk arasında olan hastalarda günde 2 defa 75 mg alınması önerilir (104). Orta derecede hepatik yetmezliği (Child Pugh B) olan hastalarda kullanılabilirken, koagülasyonun etkilendiği ileri derecede hepatik yetmezliği olanlarda kullanımı önerilmemektedir (105). Gebelikte ve emzirenlerde de kullanımı önerilmemektedir (123).

K vitamini antagonisti kullanan hastalarda dabigatrana geçişlerde INR değeri önemlidir. K vitamin antagonisti kesilir, INR değeri 2'nin altına indiğinde dabigatran başlanabilir. Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan hastalarda ilacın son dozundan 12 saat sonra dabigatran başlanabilirken; dabigatran kullanan olgularda ise ilacın verildiği son dozdan 12 saat sonra DMAH başlanabilir (35).

**Tablo 11.** Akut VTE tedavisindeki direk oral antikoagülanların kullanım dozları.

	<b>Akut tedavi*</b>	<b>Tedaviye Devam**</b>	<b>Uzamış tedavi***</b>
Dabigatran	DMAH veya unfraksiyone heparin	Dabigatran 150 mg, günde iki kere	Dabigatran 150 mg, günde iki kere
Rivaroksaban	15 mg, günde iki kere	20 mg, günde bir kere	20 mg, günde bir kere
Apiksaban	10 mg, günde iki kere	5 mg, günde iki kere	2.5 mg, günde iki kere
Edoksaban	DMAH veya unfraksiyone heparin	Edoksaban 60 mg, günde bir kere	Edoksaban 60 mg, günde bir kere

\*: Akut VTE tanısı konduktan sonra tedaviye ilk başlandığı süreden itibaren farklı çalışmalara göre 5-21 gün.  
\*\*: Akut VTE başlangıç tedavisinden sonra farklı çalışmalara göre 3-12 ay.  
\*\*\*: İlk 3-12 aylık tedaviden sonrakifarklı çalışmalara göre 6-36 aylık dönem.  
DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin.

### **Rivaroksaban;**

Rivaroksaban ABD de klinik kullanım onayı alan ilk Faktör Xa inhibitörüdür. Geri dönüşümlü bir şekilde faktör Xa'nın aktif bölümüne bağlanır (125). Oral yolla alındıktan 2-4 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşır. Hem karaciğer, hem de böbrek yoluyla atılır. Etkinliği açısından yemeklerle birlikte alınmalıdır (35). Akut PTE ve DVT tedavisinde ilk 3 hafta günde iki defa 15 mg ve ardından günde tek doz 20 mg kullanılması önerilmektedir (8).

Böbrek yetmezliğinde terapötik doz aralığı kreatinin klirensine göre ayarlanır. Kreatinin klirensi 30-49 mL/dk aralığında olan hastalarda ilk 3 hafta günde iki kez 15 mg ardından günde tek doz 15 mg önerilmektedir. Kreatinin klirensi 15-30 mL/dk aralığında olanlarda da benzer dozun kullanılması fakat daha dikkatli olunması önerilmektedir. Kreatinin klirensi <15 olan hastalarda kontrendikedir (35). Hafif hepatik yetmezlikte doz ayarlaması gerekmezken orta ve ağır hepatik yetmezlikte ve koagülopati ile seyreden hastalarda kontrendikedir (35). Gebelikte ve emziren hastalarda kullanılmaması önerilmektedir (8).

K vitamini antagonisti kullanan hastalarda rivaroksabana geçişlerde INR değeri önemlidir. INR değeri 2,5 ve altında ise KVA hemen kesilerek doğrudan 20 mg rivaroksaban başlanabilir. Akut dönem tedavisi tamamlandıktan sonra rivaroksabandan KVA'ya geçiş gerektiğinde, rivaroksaban kesilmeden KVA başlanır. INR değeri 2'nin üzerine çıktığında rivaroksaban kesilir. DMAH kullanan hastalarda ilacın son dozundan 12 saat sonra rivaroksaban başlanabilirken; rivaroksaban kullanan olgularda ise ilacın verildiği son dozdan 24 saat sonra

DMAH başlanabilir. Rivaroksaban kullanan olgularda düşük kanama riskli işlem yapılmasından 24 saat önce ilacın kesilmesi yeterliyken, kanama riski yüksek işlem yapılacaksa ilaç 48 saat önce kesilmelidir (35).

### **2.7.3 Trombolitik tedavi**

Fibrinoliz; fibrin pıhtısının parçalanması anlamına gelmektedir (126). trombolitik ilaçlar serin proteazlardır ve plazminojeni plazmine çevirirler. Plazmin de pıhtı içindeki fibrinojen ve fibrini parçalayarak pıhtıyı eritir. Trombolitik tedavi tarihi; 1933'de beta hemolitik streptokok kültür filtratlarının pıhtıyı erittiğinin keşfedilmesi ile başlar (127). Streptokinaz ilk kez 1958'de akut Miyokard infarktüsünde kullanılmıştır (128). 1947'de ise insan idrarının fibrinolitik özelliği fark edilmiş ve ürokinaz bulunmuştur (127).

Günümüzde trombolitik tedavinin hangi PTE hastalarına verileceği konusu hala tartışmalıdır. Masif pulmoner embolide fibrinolitik tedavi önerilirken submasif embolide hangi hastalara verileceği konusu net değildir (107,129). Akut masif PTE hastalarında genel semptomlara ek olarak sistemik hipotansiyon (Sistolik kan basıncı<90 mmHg veya sistolik kan basıncında en az 15 dakika süreyle en az 40 mHg düşüş), kalıcı bradikardi veya kardiyojenik şok mevcuttur (106). Hipotansiyon olmaksızın; seçilmiş yüksek riskli hastalarda (ağır hipoksemi, geniş perfüzyon defektlerinin saptanması, sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ ventrikülde serbest trombüs ve foramen ovale açıklığı varlığı) eğer kanama riski düşükse trombolitik tedavi önerilir (116,130,131).

Trombolitik tedavi ilk 48 saat içinde uygulandığında etkinliği yüksektir. Etkinliği 7 günden sonra belirgin olarak azalmaktadır. Semptomların başlangıcından itibaren 14 gün geçtikten sonra uygulanması önerilmez (107,132).

## **2.8 PTE'DE MORTALİTE VE RİSK DEĞERLENDİRMESİ**

2014 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda akut Pulmoner emboli hastalarının 30 gün içindeki erken mortalite riskini belirlemek ve tedavi planını ona göre yapmak için yeni bir sınıflama kullanılmaya başlamıştır (133). Yeni sınıflamada mortalite riski orta olan grup 'düşük risk' ve 'yüksek risk' olarak iki alt grupta tanımlanmıştır. Bu

sınıflandırmada hipotansiyon ve/veya şok tablosu ile başvuran hastalar yüksek risk grubunda değerlendirilmektedir. Bu hastalara primer reperfüzyon tedavi (trombolitik tedavi veya pulmoner endarterektomi) önerilmektedir (35).

**Tablo 12.** PESİ ve sPESİ skorlaması

parametre	PESİ puanlaması	sPESİ puanlaması
Yaş	İçinde bulunulan her yaş için 1 puan	Yaş >80 ise 1 puan
Erkek cinsiyet	10	-
Kanser	30	1
Kronik kalp yetmezliği	10	1
Kronik akciğer hastalığı	10	1
Nabız $\geq$ 110/dk	20	1
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	30	1
Solunum sayısı >30/dk	20	-
Ateş <36°C	20	-
Bilinç değişikliği	30	-
Arteryel oksihemoglobin saturasyonu <%90	20	1
PESİ Sınıf I: $\leq$ 65 puan, PESİ Sınıf II: 66-85 puan, PESİ Sınıf III: 86-105 puan, PESİ Sınıf IV: 106-125 puan, PESİ Sınıf V: >125 puan olarak değerlendirilmektedir. sPESİ $\geq$ 1 yüksek risk		

Mortalite riski orta ve düşük grubun ayrımında pulmoner emboli ciddiyet indeksi (PESİ) ve basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık indeksi (sPESİ) kullanılmaktadır. sPESİ’de parametrelerden herhangi biri pozitif olduğunda ölüm riski yüksek olarak değerlendirilmektedir(35). PESİ ve sPESİ skorlaması Tablo 12’de özetlenmiştir.

**Yüksek Riskli Hastalar;** Masif pulmoner tromboembolizme bağlı akut sağ ventrikül yetersizliğinin yol açtığı kardiyovasküler kollapsın en önemli klinik bulgusu hipotansiyondur. Hipotansiyon ve kardiyojenik şok varlığı, erken ölüm

riski ile doğrudan ilişkilidir (134,135). Hipotansif PTE olgularında erken hastane mortalitesi en az %15'dir (136). Bu hastalara hızla tanı konularak, öncelikle farmakolojik veya cerrahi reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır.

**Düşük Riskli Hastalar;** Akut pulmoner tromboemboli hastalarının %80'i başvuru sırasında normal sistemik arteriyel basınca sahiptir (107). Hemodinamik olarak stabil olan düşük riskli hastalar ve izole DVT olguları; hastaneden erken çıkarılabilecekleri gibi, başlangıçtan itibaren antikoagülan ilaçlarla evde tedavi edilebilirler. Bu grupta erken mortalite %1'in altındadır (107).

**Tablo 13.** Akut PTE'de hastaların erken mortalite riskine göre sınıflaması.

Erken mortalite riski	Risk parametreleri ve skorlar			
	Şok ya da hipotansiyon varlığı	PESI sınıf III-V ya da sPESI>1	Sağ ventrikül disfonksiyonu belirtileri	Labaratuarda kardiyak belirteç pozitifliği
<b>Yüksek</b>	+	+	+	+
<b>Orta</b> yüksek	-	+	her ikisi de pozitif	
<b>Orta</b> düşük	-	+	Yalnız bir tanesi pozitif ya da her ikisi de negatif	
<b>Düşük</b>	-	-	Değerlendirme isteğe bağlı eğer yapılırsa; her ikisi de negatif	

**Orta Riskli Hastalar;** PESI sınıf III-V olanlar orta risk grubunda tanımlanırken, EKO'da sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak enzim pozitifliği olanlar mortalite riski açısından orta-yüksek risk grubunda gösterilmiştir. Bununla birlikte sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak enzim pozitifliğinin yalnız bir tanesi olanlar veya hiçbirisi olmayanlar mortalite riski açısından orta-düşük risk grubu olarak sınıflandırılmıştır (133). Akut pulmoner tromboemboli tanılı normotansif hastaların %27-56'sında, sağ ventrikül disfonksiyon bulguları saptanmaktadır (107). Orta riskli PTE olarak tanımlanan daha ciddi hipoksemi ve daha yaygın tromboz yükü ile karşımıza çıkan bu hastalarda, sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığı; ciddi pulmoner arter obstrüksiyonu ve yaklaşan hemodinamik yetersizliğin habercisi olup, bu olgularda 30 günlük mortalite ve PTE nüksü belirgin olarak artmaktadır (24,137). Pulmoner emboli ciddiyet indeksi skorlarına göre düşük, orta ve yüksek risk grupları Tablo 13'de gösterilmiştir (133).

**Prognostik Değerlendirme Stratejisi;** Tablo 13’de ilk 30 günlük kötü prognoz için klinik risk düzeyleri tanımlanmaktadır (138). Şok veya hipotansiyon nedeniyle hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar, doğrudan yüksek riskli gruba girerler. PTE kanıtlandığında doğrudan reperfüzyon tedavisi uygulanır. Hipotansiyon veya şok saptanmayan hastalarda tanı konulduktan sonra ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır. PESI veya sPESI testleri ile düşük ve orta riskli hastalar belirlenir. PESI sınıf I-II veya sPESI=0 hesaplanan hastalar düşük riskli olarak, PESI sınıf III-IV veya sPESI  $\geq 1$  bulunan hastalar orta riskli olarak belirlenir (35). Orta riskli hastalar içinde sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak biyobelirteçleri pozitif olanlar, yüksek riskli grupta yer alır. Erken kötü prognoz için orta-yüksek riskli olan bu grubun, antikoagülan altında yakından izlenmesi ve hemodinamik bozukluk bulguları saptandığında kurtarıcı reperfüzyon tedavisi uygulanması önerilmektedir (139).

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi (RTEÜTF) Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde pulmoner emboli tanısı ile yatırılarak takip ve tedavi edilen hastalarda yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce yerel klinik etik kurul onayı alındı.

#### 3.1 HASTA POPÜLASYONU

01/01/2014 - 01/12/2016 tarihleri arasında 20 yaş üstü, spiral toraks anjio bilgisayarlı tomografi (BT)'de en az segmental pulmoner arterde dolun defekti saptanan, 13'ü erkek, 37'si kadın olmak üzere toplam 50 hasta çalışmaya dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri :

1. 20 yaş üstü erişkin
2. Spiral BT angioda en az segmental dolun defekti saptanması

Dışlama kriterleri:

1. Yatıştan itibaren ilk 7 gün içinde ex olan hastalar
2. Gebeler
3. 20 yaş altı hastalar
4. Veri tabanında takip/tetkikleri eksik olan hastalar
5. Taburculuk sonrası kontrole gelmeyen ve ulaşılamayan hastalar

#### 3.2 HASTA VERİLERİ

Olguların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, BMI, sigara kullanım öyküsü), ek hastalıkları (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), bronşiektazi, immunsupresyon, yakın zamanda cerrahi, seyahat öyküsü, obezite, oral kontraseptif kullanımı, mayor cerrahi, immobilité Diyabetes Mellitus (DM),



Hipertansiyon (HT), Koroner Arter Hastalığı (KAH), konjesif kalp yetmezliği(KKY), Serebrovasküler Olay (SVO), Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY), malignite), yatış süreleri, maliyet ve mortaliteleri kaydedildi. Başvuru anında yapılan fizik muayene bulgularından solunum sayısı, tansiyon arteryel, vücut sıcaklığı, nabız, bilinç durumu, pulse oksimetri ile bakılan %Saturasyon O2 verilere eklendi. Arter kan gazı analizi yapılan olgulara ait pO2, pCO2, % Saturasyon O2, pH sonuçları not edildi. Acilde yapılan ve 7. Günde yapılan EKO bulguları ile bileteral alt extremitte venoz dopler USG sonuçları kaydedildi. 1-6 günlerde oda havasında pulse oksimetri ile bakılan %Sat O2 düzeyleri kaydedildi. Olguların acil servis ve poliklinik başvurusu sırasında ve yatışın 1. ve 5. gününde bakılan hemogram, koagülasyon, troponin T, D-dimer, CRP, sedimentasyon, fibrinojen, genel biyokimya parametreleri çalışıldı. Başvuru sırasında çekilen posteroanterior akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografi bulguları kaydedildi. Hastaneye yatışın ilk 24 saatinde yapılmış olan Wells ve Cenevre klinik olasılık skorlama ile Wells kanama risk skorlaması, pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI) ve basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi(sPESI) skorlaması sonuçları kaydedildi. Hastalar telefonla aranarak bilgi alındı veya poliklinik kontrolü ile takip edildi.

### 3.3 İSTATİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analiz için SPSS 22 istatistik programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler ise % olarak ifade edildi. İki grubun karşılaştırılmasında T-student veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson veya spearman korelasyon analizi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### IV. BULGULAR

Çalışmaya toplam 50 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması  $73,04 \pm 13,313$  idi. Çalışmaya alınan hastaların 13'ü (%26) erkek, 37'i (%74) kadındı. Hastaların komorbid durumları incelendiğinde, 7'sinde(%14) DM, 5'inde(%10) SVO, 31'inde(%62) HT, 8'inde(%16) KAH, 5'inde(%10) KKY, 6'sında(%12) malignite, 4'ünde(%8) karaciğer hastalığı, 4'ünde(%8) immün supresyon, 9'unda(%18) yakın zamanda cerrahi, 4'ünde(%8) seyahat öyküsü, 12'sinde(%24) obezite, 7'sinde(%14) mayor cerrahi, 17'sinde(%34) immobilite saptandı. Hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalıkları tablo-14'de gösterilmiştir.

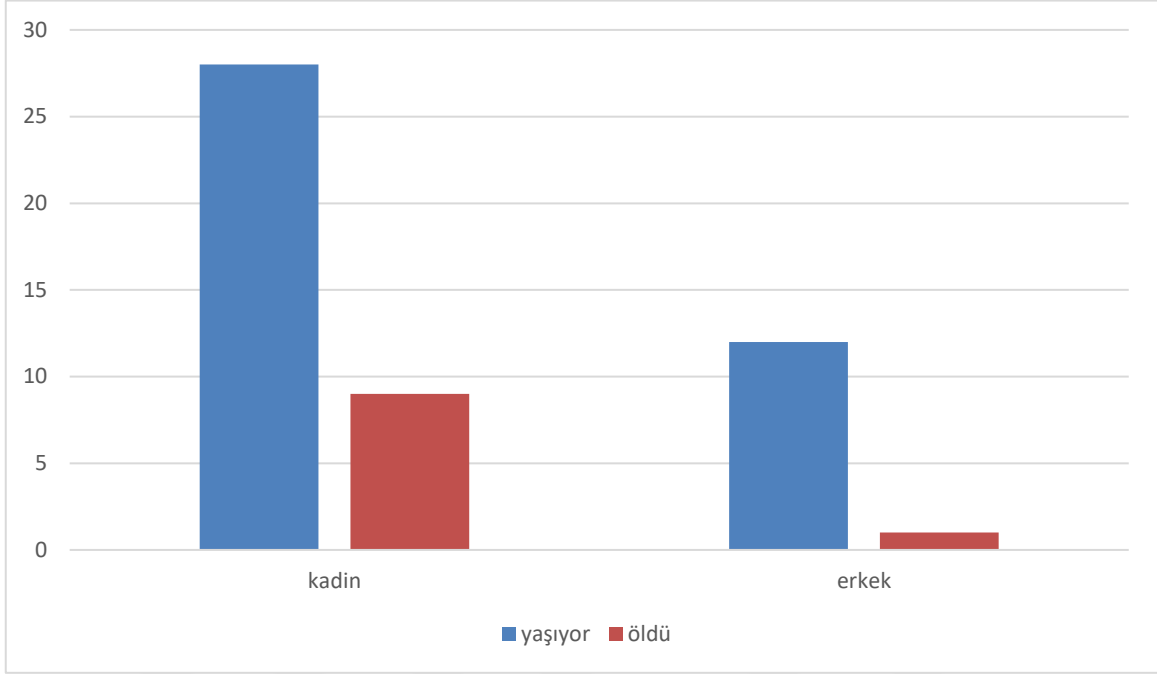
**Tablo-14.** Hastaların Demografik Özellikleri, Komorbid Hastalıkları

	n/%
Cinsiyet	
Erkek	13(%26)
Kadın	37(%74)
Komorbid Durumlar	
DM	7(%14)
SVO	5(%10)
HT	31(%62)
KAH	8(%16)
KKY	5(%10)
Malignite	6(%12)
Karaciğer hastalığı	4(%8)
İmmün supresyon	4(%8)
Yakın zamanda cerrahi	9(%18)
Seyahat öyküsü	4(%8)
Obezite	12(%24)
OKS kullanımı	8(%16)
Mayor cerrahi	7(%14)
İmmobilite	17(%34)
Diğer	23(%46)

Hastaların yaş ve mortalite ilişkisine bakıldığında yaş ortalaması ölenlerde  $75,7 \pm 16,54$ , sağ kalanlarda  $72,38 \pm 12,54$  olarak saptanmış ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,564$ ).

Hastaların cinsiyete göre mortalite durumuna bakıldığında 37 kadın hastanın 9'unun (%24,32), 13 erkek hastanın 1'inin (%7,69) öldüğü görüldü. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,197$ ). (Şekil-9)

**Şekil-9** Cinsiyete Göre Mortalite



Hastaneye yatış sırasındaki vital bulguların mortalite ile ilişkisine bakıldı. Ölen ve sağ kalan hastalar arasında ölçülen ortalama ateş benzer, sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ortalamaları ölenlerde sağ kalanlara göre daha düşük ve solunum sayısı (SS) ölenlerde daha fazla olmasına rağmen mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ortalama nabız; ölenlerde sağ kalanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı ( $p=0,043$ ) (Tablo-15).

**Tablo-15.** Vital Bulgular ve Mortalite İlişkisi

Vital Bulgular	Mortalite	N	Ortalama $\pm$ SD	P
Ateş ( $^{\circ}$ C)	öldü	10	36,73 $\pm$ 0,44	0,735
	yaşayan	40	36,68 $\pm$ 0,20	
SS(/dk)	öldü	10	26,20 $\pm$ 8,47	0,467
	yaşayan	40	24,05 $\pm$ 6,34	
SKB (mmHg)	öldü	10	119,7 $\pm$ 20,48	0,388
	yaşayan	40	125,7 $\pm$ 19,46	
DKB(mmHg)	öldü	10	69,30 $\pm$ 9,56	0,058
	yaşayan	40	76,35 $\pm$ 10,14	
Nabız( /dk)	öldü	10	107,7 $\pm$ 13,97	<b>0,043</b>
	yaşayan	40	95,85 $\pm$ 20,63	

Hastaların yatıştaki semptomları ile mortalite arasındaki ilişki incelendi. Göğüs ağrısı olan 25 hastadan 5'inin (%20), öksürüğü olan 5 hastadan 2'sinin (%40), balgamı olan 3 hastadan 1'inin (%33), dispnesi olan 41 hastadan 9'ünün (%21), halsizliği olan 11 hastadan 2'sinin (%22), iştahsızlığı olan 6 hastadan 2'sinin (%33), hemoptizisi olan 9 hastadan 1'sinin (%11) ve senkopu olan 14 hastadan 1'sinin (%7) öldüğü görüldü. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi (tablo-16).

**Tablo-16.** Semptomlar ile Mortalite İlişkisi

Semptom	Mortalite	N	septom var/yok	P
Göğüs ağrısı	öldü	10	5/5	1,000
	Yaşıyor	40	20/20	
Öksürük	öldü	10	2/8	0,239
	Yaşıyor	40	3/37	
Balgam	öldü	10	1/9	0,552
	Yaşıyor	40	2/38	
Dispne	öldü	10	9/1	0,462
	Yaşıyor	40	32/8	
Halsizlik	öldü	10	2/8	0,864
	Yaşıyor	40	9/31	
İştahsızlık	öldü	10	2/8	0,384
	Yaşıyor	40	4/36	
Hemoptizi	öldü	10	1/9	0,462
	Yaşıyor	40	8/32	
Senkop	öldü	10	1/9	0,156
	Yaşıyor	40	13/17	

Hastaların komorbid durumları ile mortalite arasındaki ilişki incelendi. DM'u olan 7 hastadan 3'ünün (%42), SVO'su olan 5 hastadan 2'sinin (%40), HT'si olan 31 hastadan 5'inin (%16), malignitesi olan 6 hastadan 3'ünün (%50), karaciğer hastalığı olan 4 hastadan 1'inin (%25), immunsupresyonu olan olan 4 hastadan 2'sinin (%50), mayor cerrahi öyküsü olan 7 hastadan 1'inin (%14), seyahat öyküsü olan 4 hastadan 1'nin (%25), obezitesi olan 12 hastadan 1'inin (%8), immobilite öyküsü olan 17 hastanın 5'inin (%29) öldüğü görüldü. KAH'ı olan 8 hasta ve mayor olmayan cerrahi öyküsü olan 9' dan ölen olmadığı görüldü. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi (tablo-17).

**Tablo-17.** komorbid durumlar ile Mortalite İlişkisi

Komorbid hastalık	Mortalite	N	komorbid var/yok	P
DM	öldü	10	3/7	0,103
	Yaşıyor	40	4/36	
SVO	öldü	10	2/8	0,239
	Yaşıyor	40	3/37	
HT	öldü	10	5/5	0,382
	Yaşıyor	40	26/14	
KAH	öldü	10	0/10	0,123
	Yaşıyor	40	8/32	
Malignite	öldü	10	3/7	0,05
	Yaşıyor	40	3/37	
KC Hastalığı	öldü	10	1/9	0,794
	Yaşıyor	40	3/37	
İmmüsupresyon	öldü	10	2/8	0,118
	Yaşıyor	40	2/38	
Cerrahi	öldü	10	0/10	0,098
	Yaşıyor	40	9/31	
Mayor cerrahi	öldü	10	1/9	0,645
	Yaşıyor	40	6/34	
Seyahat	öldü	10	1/9	0,794
	Yaşıyor	40	3/37	
Obezite	öldü	10	1/9	0,246
	Yaşıyor	40	11/29	
İmmobilite	öldü	10	5/5	0,156
	Yaşıyor	40	12/28	

Hastaların hastane yatış maliyetinin mortaliteye etkisi incelendi. Ölenlerin yatış maliyeti sağ kalanlara belirgin fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,280). (Tablo-18)

**Tablo-18** Hastane Yatış Maliyeti ile Mortalite İlişkisi

	Mortalite	N	Ortalama±SD	P
Yatış Maliyeti	öldü	10	3187,90±4745,33	0,280
	yaşiyor	40	1460,55±589,76	

**Tablo-19** Wells ve Cenevre Skorları ve Mortalite İlişkisi

	Mortalite	N	Ortalama±SD	P
WELLS	öldü	10	5,60±2,56	0,770
	yaşiyor	40	5,33±2,20	
CENEVRE	öldü	10	7,60±1,57	0,560
	yaşiyor	40	7,22±2,46	

Hastaların yatış anında hesaplanan Wells ve Cenevre skorları ile mortalite ilişkisi incelendi. Modifiye geneva (cenevre) skorlaması ile Wells (kanada) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması ortalaması ölenlerde daha yüksek saptandı. Fakat ölenler ve sağ kalanlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-19).

Hastaların acil serviste hesaplanan PESİ ve sPESİ skorları ile mortalite ilişkisi incelendi. PESİ skoru ölenlerde ortalama 113, yaşayanlarda ortalama 97 olup, ölenlerde daha fazla olduğu görüldü. Fakat ölenler ve sağ kalanlar arasında PESİ skoru açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,141). sPESİ ortalama ölenlerde 2,2, sağ kalanlarda 1,2 olduğu görüldü. sPESİ istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ölenlerde yüksek bulundu (p=0,013) (Tablo-20)

**Tablo-20.** PESİ ve sPESİ Skorları ile Mortalite İlişkisi

	Mortalite	N	Ortalama±SD	P
PESİ	öldü	10	113,70±34,53	0,141
	yaşiyor	40	97,82±28,80	
sPESİ	öldü	10	2,20±1,13	<b>0,013</b>
	yaşiyor	40	1,20±1,09	

Hastaların laboratuvar değerleri ile mortalite ilişkisi incelendi. Hastaneye yatışı anında bakılmış olan arter kan gazı, hemogram, biyokimya, hemostaz parametreleri ve akut faz reaktanları değerlendirildi. Ayrıca yatışında bakılan ve 5. günlerinde bakılan akut faz reaktanları, hemogram, biyokimya değerleri, fibrinojen, kardiyak enzimler, d-dimer ile mortalite ilişkisine bakıldı.

Yatış anında değerlendirilen AKG parametreleri ile mortalite arasında ilişkisi incelendi. Ölenler ile sağ kalanlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-21) .

**Tablo-21.** AKG Parametreleri ve Mortalite İlişkisi

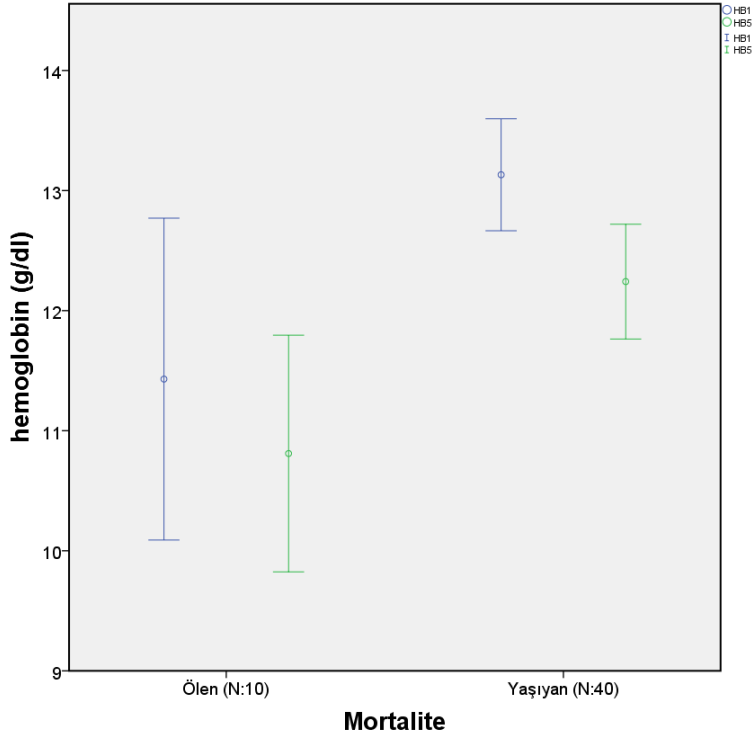
AKG Parametreleri	Mortalite	N	Ortalama±SD	p
pH (mmHg)	öldü	10	7,44±0,08	0,885
	yaşiyor	40	7,43±0,03	
pCO2(mmHg)	öldü	10	29,21±5,55	0,512
	yaşiyor	40	30,53±5,64	
pO2(mmHg)	öldü	10	66,68±27,72	0,900
	yaşiyor	40	65,53±25,35	
SO2(%)	öldü	10	89,76±7,93	0,821
	yaşiyor	40	90,44±8,64	

Yatış anında(1. gün) ve 5. günde bakılan hemogram parametreleri ile mortalite ilişkisine bakıldı. 1. Gün bakılan ortalama WBC ölenlerde daha düşük izlenirken, 5.gün ortalama WBC ölenlerde mortalite ile anlamlı ilişkili olacak şekilde yüksek saptandı (sırasıyla P: 0,604-**0,041**). 1. ve 5. Gün ortalama PLT sayıları ölenlerde yüksek olmasına karşın anlamlı olarak değerlendirilmedi(sırasıyla P: 0,450-0,732). 1. ve 5. gün ortalama hemoglobin düzeyleri ölenlerde daha düşük izlenmiş olup, mortalite ile ilişkili bulundu (sırasıyla P: **0,003-0,008**). 1. ve 5. Gün ortalama MCV ve HCT düzeyleri ölenlerde daha düşük bulunmasına karşın mortalite ile anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla P:0,299-0,067-0,060-0,138). 1. ve 5. gün ortalama RDW düzeyleri ölenlerde daha yüksek izlenmiş olup, mortalite ile ilişkili bulundu (sırasıyla P: **0,003-0,008**). (Tablo-22,23,24)

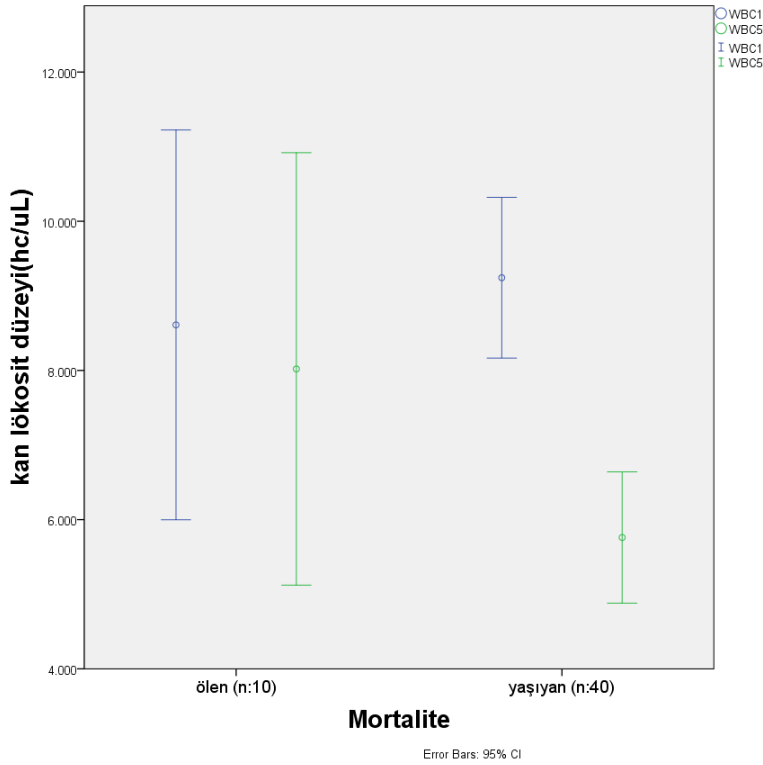
**Tablo-22.** Hemogram 1. ve 5. gün Parametreleri ile Mortalite İlişkisi

Hemogram Parametreleri	Mortalite	N	Ortalama±SD	p
WBC1(hc/uL)	öldü	10	8610±3052	0,604
	Yaşıyor	40	9243±3369	
WBC5(hc/uL)	öldü	10	8020±4052	<b>0,041</b>
	Yaşıyor	40	5760±2751	
PLT1 (hc/uL)	öldü	10	237510±116789	0,450
	Yaşıyor	40	209400±66619	
PLT5 (hc/uL)	öldü	10	253900±107365	0,732
	Yaşıyor	40	243300±81682	
Hgb1 (g/dl)	öldü	10	11,43±1,87	<b>0,003</b>
	Yaşıyor	40	13,13±1,45	
Hgb5 (g/dl)	öldü	10	10,81±1,37	<b>0,008</b>
	Yaşıyor	40	12,24±1,49	
MCV1(fl)	öldü	10	84,78±6,57	0,299
	Yaşıyor	40	86,79±5,12	
MCV5(fl)	öldü	10	82,69±5,21	0,067
	Yaşıyor	40	86,33±5,55	
HCT1()	öldü	10	34,70±6,06	0,060
	Yaşıyor	40	38,95±4,16	
HCT5()	öldü	10	33,48±3,34	0,138
	Yaşıyor	40	35,69±4,29	
RDW1(%)	öldü	10	15,00±3,00	<b>0,017</b>
	Yaşıyor	40	12,21±1,17	
RDW5(%)	öldü	10	16,03±2,73	<b>0,004</b>
	Yaşıyor	40	12,68±1,24	

**Tablo-23.** 1. ve 5. gün hemoglobin düzeyleri ile Mortalite İlişkisi



**Tablo-24.** 1. ve 5. gün kan lökosit düzeyleri ile Mortalite İlişkisi



Yatış anında(1. gün) ve 5. günde bakılan biyokimya parametreleri ile mortalite ilişkisine bakıldı. Hem 1. gün hem de 5. gün bakılan total protein(sırasıyla



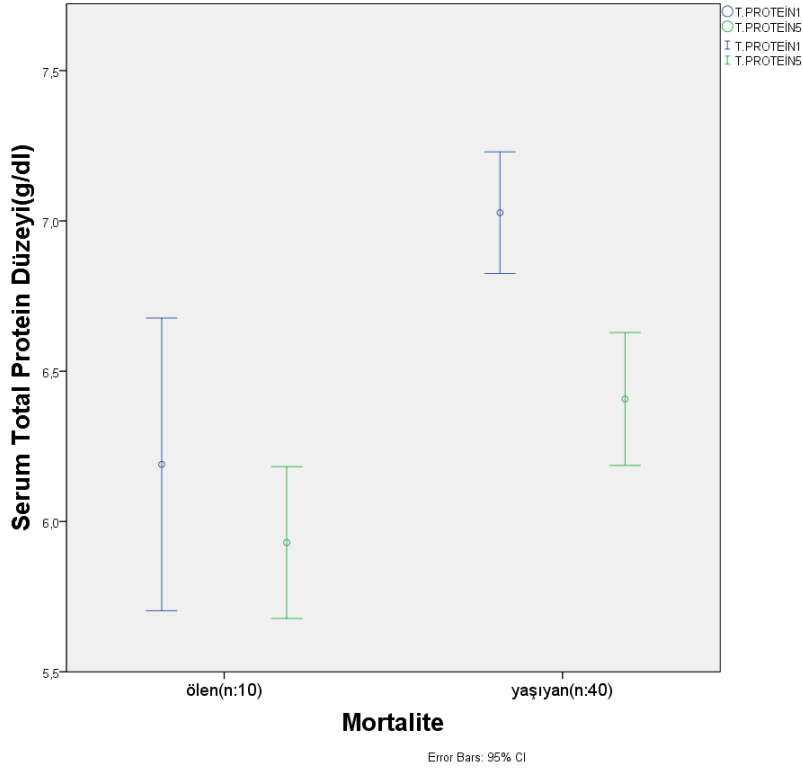
P: **0,001-0,002**) ve albümin(sırasıyla P: **0,041-<0,001**) ortalama düzeyleri ölen hastalarda mortalite ile ilişkili olacak şekilde düşük bulundu. Hem 1. gün hem de 5. gün ortalama ALP düzeyleri ölenlerde yüksek olmasına karşın, sadece 1. gün yüksekliği mortalite ile ilişkili bulundu (sırasıyla P: **0,009-0,249**). Hem 1. gün hem de 5. gün ortalama total bilirubin(sırasıyla P: **0,758-0,001**) ve direk bilirubin(sırasıyla P: **0,263-0,079**) düzeyleri ölenlerde yüksek olmasına karşın, sadece 5. gün ortalama total bilirubin düzeyi yüksekliği mortalite ile ilişkili bulundu. Hastanın yatışında bakılan(1.gün) glukoz, üre, kreatinin, sodyum, klor ve ürik asit ortalama düzeyleri ölenlerde daha yüksek, potasyum, fosfor, magnezyum, ALT, AST ve LDH ortalama düzeyleri ölenlerde daha düşük olmasına karşın mortalite ile ilişkili bulunmadı (Tablo-25,26,27).

**Tablo-25** Biyokimyasal Parametreler ve Mortalite İlişkisi

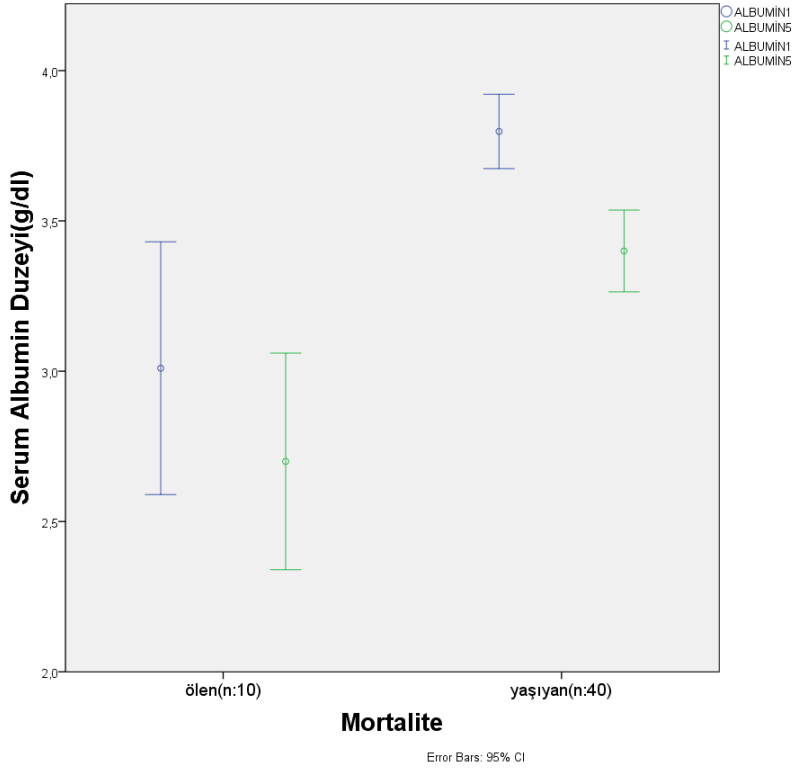
Biyokimyasal Parametre	Mortalite	N	Ortalama±SD	p
Glukoz (mg/dl)	öldü	10	175,90±121,37	0,302
	yaşıyor	40	133,38±41,36	
T. protein1 (g/dl)	öldü	10	6,19±0,68	<b>0,001</b>
	yaşıyor	40	7,02±0,63	
T. protein5 (g/dl)	öldü	10	5,93±0,35	<b>0,002</b>
	yaşıyor	40	6,40±0,69	
Albumin1 (g/dl)	öldü	10	3,01±0,58	<b>0,041</b>
	yaşıyor	40	3,79±0,38	
Albumin5 (g/dl)	öldü	10	2,70±0,50	<b>&lt;0,001</b>
	yaşıyor	40	3,40±0,42	
ALP1 (U/L)	öldü	10	141,30±117,02	<b>0,009</b>
	yaşıyor	40	81,51±39,50	
ALP5 (U/L)	öldü	10	106,66±80,29	0,249
	yaşıyor	40	83,84±47,76	
T. bilirubin1 (mg/dl)	öldü	10	0,93±0,60	0,758
	yaşıyor	40	0,87±0,45	
T. bilirubin5 (mg/dl)	öldü	10	0,77±0,39	<b>0,001</b>
	yaşıyor	40	0,45±0,21	
D. bilirubin1 (mg/dl)	öldü	10	0,44±0,38	0,263
	yaşıyor	40	0,29±0,16	
D. bilirubin5 (mg/dl)	öldü	10	0,34±0,24	0,079
	yaşıyor	40	0,18±0,08	
Üre (mg/dl)	öldü	10	57,20±33,79	0,476
	yaşıyor	40	47,98±20,23	
Kreatinin (mg/dl)	öldü	10	0,93±0,30	0,628
	yaşıyor	40	0,83±0,40	
Na (mEq/L)	öldü	10	137,10±3,84	0,894
	yaşıyor	40	136,95±2,97	

K (mEq/L)	öldü	10	3,99±0,62	0,151
	yaşıyor	40	4,27±0,52	
CL(mg/dl)	öldü	10	104,10±5,38	0,961
	yaşıyor	40	103,83±17,01	
P(mg/dl)	öldü	10	3,34±0,76	0,649
	yaşıyor	40	3,47±0,81	
Mg(mg/dl)	öldü	10	1,91±0,24	0,939
	yaşıyor	40	1,92±0,30	
ALT(U/L)	öldü	10	27,40±24,65	0,666
	yaşıyor	40	50,08±163,65	
AST(U/L)	öldü	10	39,70±32,20	0,691
	yaşıyor	40	88,45±381,64	
Ürik asit(mg/dl)	öldü	10	7,3±3,07	0,177
	yaşıyor	40	6,06±2,42	
CK (U/L)	öldü	10	84,00±96,98	0,678
	yaşıyor	40	107,15±167,73	
LDH (U/L)	öldü	10	413±295	0,843
	yaşıyor	40	454±641	

**Tablo-26.** 1. ve 5. gün serum T. protein düzeyleri ile Mortalite İlişkisi



**Tablo-27.** 1. ve 5. Gün serum albumin düzeyleri ile Mortalite İlişkisi

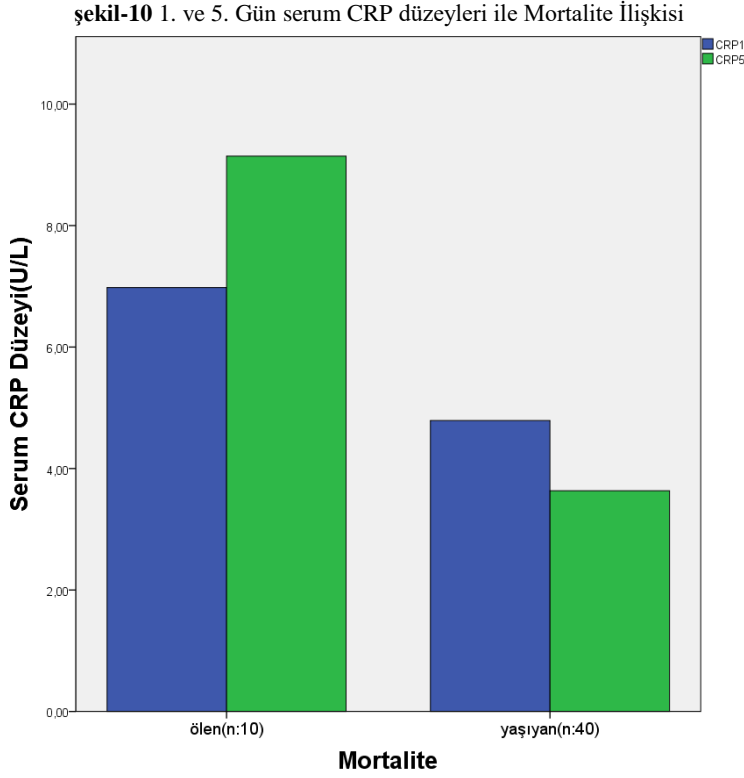


**Tablo-28** Diğer bazı labaratuvar tetkikleri ve Mortalite İlişkisi

Akut Faz Reaktanları	Mortalite	N	Ortalama±SD	p
CRP1(mg/dl)	öldü	10	6,97±4,72	0,234
	yaşıyor	40	4,78±6,21	
CRP5(mg/dl)	öldü	10	9,14±6,40	<b>0,018</b>
	yaşıyor	40	3,63±6,37	
SEDİM1(mm/h)	öldü	10	48,90±35,70	0131
	yaşıyor	40	32,83±28,04	
SEDİM5(mm/h)	öldü	10	57,70±37,76	0,096
	yaşıyor	40	34,73±26,32	
D-dimer1(ng/ml)	öldü	10	8129±9602	0,284
	yaşıyor	40	14852±18896	
D-dimer5(ng/ml)	öldü	10	3000±2152	0,842
	yaşıyor	40	3342±5254	
Fibrinojen1 (mg/dl)	öldü	10	472±168	0,176
	yaşıyor	40	391±166	
Fibrinojen5 (mg/dl)	öldü	10	535±157	0,180
	yaşıyor	40	447±188	
Troponin I 1	öldü	10	0,58±1,07	0,329
	yaşıyor	40	0,35±0,53	
Troponin I 5	öldü	10	0,08±0,08	0,157
	yaşıyor	40	0,05±0,07	

Hastaların hem 1. hem de 5. gün bakılan ortalama CRP düzeyi ölenlerde daha yüksek olup, 5. Gün yüksekliği mortalite ile ilişkili bulundu (sırasıyla P:

0,234-0,018). 1. Ve 5. Gün bakılan ortalama sedim, fibrinojen ve troponin I düzeyleri ölenlerde yüksek, d-dimer düzeyleri ölenlerde düşük olup, mortalite ile anlamlı ilişki saptanmadı (tablo-28) (şekil-10).



Alt ekstremite venoz doppler usg ile mortalite arasında ilişki bakıldı. En az bir ekstremitede derin ven trombozu(DVT) bulgusu olan 24 hastada 5'i(%20) öldüğü görüldü. bu istatistiksel olarak mortalite ile ilişkili bulunmadı (tablo-29).

Bazı ECO parametreleri ile mortalite arasında ilişki bakıldı. EF'si düşük olan 5 hastadan 2'si(%40), d-septum eşlik etmeyen sağ boşlukları geniş olan 10 hastada 2'si(%20), d-septum olan 17 hastadan 2'sinin öldüğü görüldü. Bu sonuçlar ile mortalite arasında istatistiksel ilişki saptanmadı (tablo-29).

**Tablo-29** ECO ve Alt Ekstremitte Venöz dopler USG ile Mortalite İlişkisi

Görüntüleme	Mortalite	N	Görüntüleme var/yok düşük/normal	p
Dopler USG	öldü	10	5/5	0,777
	Yaşıyor	40	19/21	
EF %	öldü	10	2/8	0,239
	Yaşıyor	40	5/35	
Sağ geniş	öldü	10	2/8	0,382
	Yaşıyor	40	8/32	
D-septum	öldü	10	2/8	0,123
	Yaşıyor	40	15/25	

## V. TARTIŞMA

Pulmoner tromboemboli (PTE) mortalitesi ve morbiditesi yüksek, bazen zor tanı konulabilen, önlenilebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Çalışmamızda PTE tanısı ile yatırılarak tedavisi yapılan hastalarda etiyolojik nedenlerin tespit edilmesi, yatışında ve yatışından sonraki 6 ay boyunca tedavi sürecinde ortaya çıkabilecek komplikasyonlar ve sağ kalımı etkileyen faktörlerin retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Pulmoner Tromboemboli genel olarak her iki cinsiyette eşit olarak görülmektedir (140,141). Tedavisiz olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık %30 civarında iken, tedavi edilenlerde mortalite %8'in altına düşebilmektedir (142,143). Mortalite genellikle malignite, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile doğrusal olarak ilişkilidir (28,143).

Çalışmamıza alınan olguların 37'si (%74) kadın, 13'ü (%26) erkek olup literatürden farklı olarak PTE görülme oranı kadınlarda daha yüksek bulundu. Hastaların cinsiyete göre mortalite durumuna bakıldığında 37 kadın hastanın 9'unun (%24,32), 13 erkek hastanın 1'inin (%7,69) öldüğü görüldü. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,197$ ). Yaş ortalaması  $73,04 \pm 13,313$  olarak saptandı. Olgularımızın tamamı tedavi almasına rağmen literatürden farklı olarak mortalite (%20) daha yüksek izlendi. Hastaların yaş ortalaması ölenlerde, sağ kalanlara göre daha yüksek olarak saptanmasına rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,564$ ).

PTE'de klinik semptom spektrumu, hastalığın şiddetine göre büyük farklılıklar gösterdiği, güncel rehberlerde belirtilmiştir (35). Ülkemizdeki çeşitli merkezlerin verilerini içeren bir analizde bazı semptom ve bulguların görülme sıklıkları şöyledir; nefes darlığı (%50,7-81,5), batıcı göğüs ağrısı (%55,1-84,8), hemoptizi (%14-58,8), çarpıntı (%10,1-50), öksürük (%31,9-78,4), takipne (%6,1-80), taşikardi (%10,1-50), ral (%25,6-53,2), siyanoz (%4,1-38) ve DVT (%16,9-56,4) (144,145). "Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED)" çalışmasında eşlik eden kardiyak ve pulmoner hastalığı olmayan PTE olgularında görülen semptomlar; nefes darlığı (%73), plöretik ağrı (%66), öksürük (%37), ayakta şişme (%26), hemoptizi (%13), çarpıntı (%10), "wheezing" (%9)

olarak bildirilmektedir. Duru ve ark. 205 hasta ile yaptıkları çalışmada PTE’de eşlik eden semptomlar dispne (%85.3), göğüs ağrısı (%61.4) ve öksürük (%35.1) olarak tespit etmişlerdir (146). Çalışmamızda olgularda görülen semptomlar sıklık sırasına göre; nefes darlığı (%82), göğüs ağrısı (%50), senkop (%28), halsizlik (%22), iştahsızlık (%12), öksürük (%10), hemoptizi (%9) olup literatürle benzer olmakla beraber öksürük şikayeti daha az bulunmuştur. Bu semptomların ölenlerde ve yaşayanlarda bulunma oranlarının mortalite ile ilişkisi incelendiğinde anlamlı fark saptanmamıştır.

PTE de görülen bulguların hiçbiri hastalığa spesifik değildir. Çok merkezli 2454 hastayı kapsayan ICOPER çalışmasında solunum sayısı 20’nin üzerinde %60, kalp dakika vurusu 100’ün üzerinde %40 olarak izlenmiştir (24). 2014 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Kılavuzu’nda akut Pulmoner emboli hastalarının 30 gün içindeki erken mortalite riskini belirlemek ve tedavi planını ona göre yapmak için yeni bir sınıflama kullanılmaya başlamıştır. Bu sınıflandırmada hipotansiyon ve/veya şok tablosu ile başvuran hastalar yüksek risk grubunda değerlendirilmektedir (22). Hipotansif PTE olgularında erken hastane mortalitesi en az %15’dir (136,147). Hemodinamik olarak stabil olan düşük riskli (nonmasif PTE’li) hastalarda erken mortalite %1’in altındadır (107).

Çalışmamızda bazı vital bulguların ortalama düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki bakıldığında; Ölen ve yaşayan hastalar arasında ortalama vucut sıcaklığı benzer iken, sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ortalaması ölenlerde daha düşük, solunum sayısı (SS) ortalaması ölenlerde daha yüksek izlenmesine rağmen mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Arterial nabız sayısı ölenlerde ortalama  $107,7 \pm 13,97$  yaşayanlarda  $95,85 \pm 20,63$  olup, ölenlerde anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı ( $p=0,043$ ). Yaptığımız literatür taramasında ilk başvuru anındaki nabız ortalaması yüksekliği ile mortalite arasında ilişkiye değinen çalışmaya rastlanmadı.

Klinik skorlamalar ile 180 günlük mortalite arasında ilişki incelendi. Klinik semptom ve bulguların nonspesifik olmasına karşılık, hastaların taşıdıkları ve klinik çalışmalarda VTE ile ilişkili oldukları belirlenmiş bazı risk faktörleri ile birlikte

değerlendirildiklerinde klinik olarak pulmoner emboli olasılığı tahmin edilebilmektedir. Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması ve Wells (Kanada) skorlaması, yaygın olarak kullanılan, geçerli kabul edilen klinik skorlama yöntemleridir (41,42). Yapılan bazı çalışmalarda PTE nedeniyle ölen hastaların %50'sinde tipik emboli kliniği saptanmamıştır. Ayrıca bu olgularda yapılan otopsi çalışmalarında ölmeye önce klinik skorlama ile yüksek olasılıklı PTE tanısı konulan hastaların %60-65'inde embolinin var olmadığı da gösterilmiştir(148).

Çalışmamızda Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması ve Wells (Kanada) skorlaması yapılarak ölen ve yaşayan hastalarda ortalama skorlar ile mortalite arasında ilişki bakıldı. Literatür ile uyumlu olarak ölen ve yaşayan hastalarda ortalama klinik skorları açısından anlamlı ilişki saptanmadı. Sırası ile  $p=0,560$ ,  $p=0,770$  idi.

Akut PTE mortalitesi yüksek bir hastalık olması nedeniyle tedavisinde hızlı ve kesin risk değerlendirmesi önemlidir. Bu nedenle PTE'de prognoz değerlendirmede çeşitli klinik skorlamalar kullanılmaktadır (149,150). Güncel klavuzlarda mortalite riski yüksek ve düşük grubun ayrımında pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI) ve basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık indeksi (sPESI) kullanılmaktadır. sPESI'de parametrelerden herhangi biri pozitif olduğunda (Yaş  $>80$ , Kanser, Kronik kalp yetmezliği veya Kronik akciğer hastalığı, Nabız  $\geq 110$ /dk, Sistolik kan basıncı  $<100$  mmHg) ölüm riski yüksek olarak değerlendirilmektedir (22). Aujesky D ve arkadaşları tarafından, 186 hastanede PTE ile tedavi edilen 15,531 taburcu hastayı kapsayan, Pulmoner emboli şiddet indeksi skorlaması ile yapılan doğrulama çalışmasında, düşük riskli grupta (Sınıf I ve II) erken mortalite %0,7 ve 1,2 iken, yüksek riskli grupta (sınıf III-V) ise sırasıyla %4,8, %13,6, %25 olarak bildirilmiştir (151). Yapılan bazı çalışmalarda sPESI'nin de mortaliteyi öngörmeye PESI kadar etkin olduğu gösterilmiştir (151,152,153). Çalışmamızda PESI ve basitleştirilmiş PESI ortalama skorlarının ölen ve yaşayanlarda, mortalite oranları ile arasındaki ilişki bakıldı. Literatürle uyumlu olarak, PESI ortalama skoru ölenlerde, yaşayanlara göre daha yüksek olmasına rağmen, bu yükseklik anlamlı bulunmadı. Fakat sPESI ortalama skoru ölenlerde anlamlı olacak şekilde yüksek



bulundu. sPESI scorunun mortaliteyi belirlemede PESI scoru kadar etkin olduğu çalışmamız ile de desteklenmiştir.

Laboratuvar değerleri ile 180 günlük mortalite arasında ilişkisi incelendi. Arteriyel kan gazları ölçümünde PTE hastalarında genellikle hipoksi, hipokarbi ve respiratuvar alkaloz beklenir. Fakat hastaların %35 kadarında normal saptanabilir (22). Kline JA. ve arkadaşları 207 normotansif PTE tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada; hipoksi, PTE ayırıcı tanısında bulunan hastalıklarda da sık olması ve PTE'lilerde her zaman mevcut olmamasına rağmen, hastalığın ağırlığı ile pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (46). Çalışmamızda arterial kan gazı ortalama değerleri, ölen ve yaşayanlarda, mortalite oranları ile arasındaki ilişki bakıldı. Literatürden farklı olarak, mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Diğer kardiyopulmoner hastalıklarda istenmeyen sonuçlarla ilişkili olmasına rağmen, akut pulmoner emboli (PE) tanılı hastalarda aneminin prognostik değeri üzerine sınırlı kanıt bulunmaktadır. Donze J. ve arkadaşları ABD'de çok merkezli 14276 primer tanısı PTE olan hastada yaptıkları çalışmada hastaların %38,7 de anemi olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada 30 günlük mortalite; anemi bulunan hastalarda %13.7, anemi bulunmayan hastalarda %6.3 bulmuşlardır. Bu çalışmada Anemi, PTE ile başvuran hastalarda çok yaygın ve bağımsız olarak artan kısa dönem mortalite ile ilişkili bulmuşlardır (154). Aujesky D ve arkadaşları tarafından, 186 hastanede PTE ile tedavi edilen 15,531 taburcu hastayı kapsayan çalışmada yedi laboratuvar değişkenleri (hemoglobin <12 g / dl, beyaz kan hücresi sayımı <4000 veya >12.000 /mm<sup>3</sup>, trombositler <100.000 / mm<sup>3</sup> sodyum <130 veya > 150 mmol / L, kan üre azot ≥ 11 mmol / L [30 mg / dl], arteriyel pH <7.25 ve Pa<sub>CO2</sub> <25 veya > 55 mm Hg), bağımsız bir şekilde ölüm ile ilişkili bulunmuştur (151). RDW rutin kan parametreleri içinde bakılan ve kırmızı kan hücrelerinin heterojenitesini gösteren (anizositoz) yeni tanımlanmış bir belirteçtir. RDW'nin bazı olgularda artışı ve kimi çalışmalarda mortalite ile ilişkilendirilmesi muhtemelen inflamatuvar durumlarda artması ile ilişkilidir (155-156). Zorlu ve ark.'nın 2012 yılında yayınladıkları ve 136 akut PTE hastasını dahil ettikleri çalışmalarında RDW > %14.6 değerini mortaliteyi göstermede % 95.2 duyarlılık ve %53 özgüllük ile anlamlı bulmuşlardır (157). Zhang ve ark. 1539 PTE hastasını

dahil ettikleri retrospektif çalışmada ROC analizi ile saptanan değerlere göre hastalar  $RDW >14.8$  ve  $\leq 14.8$  olarak gruplandırılmıştır. Çok değişkenli modelde RDW bağımsız değişken olarak mortaliteyi göstermede anlamlı bulunmuştur. RDW artışı daha çok oksidatif strese inflamatuvar yanıt mekanizmasıyla açıklanmıştır (158).

Çalışmamızda kan hemoglobin 1. ve 5. gün ortalama düzeyleri, ölen ve yaşayanlarda 180 günlük mortalite ile ilişkisine bakıldı. Literatür ile uyumlu olarak hemoglobin değeri 12 (g/dl) altı olan; 1. günde alınan hemogramda yaşayanlarda %25, ölenlerde %60, 5. Günde alınan hemogramda yaşayanlarda %42, ölenlerde %80 bulundu. 1. ve 5. gün ortalama hemoglobinin değerleri ölenlerde sırasıyla 11,43 ve 10,81 bulundu. Yaşayanlarda ortalama hemoglobin değerleri sırasıyla 13,13 ve 12,24 bulundu. 1. Ve 5 gün ortalama hemoglobin düşüklüğü 180 günlük mortalite ile anlamlı olacak şekilde ilişkili bulundu (sırasıyla  $p:0,003$ - $p:0,008$ ). Ayrıca çalışmamızda ortalama beyaz kan hücre sayımı 1. ve 5. Günde ortalama ölenlerde sırasıyla 8610 ve 8020 (hc/uL), yaşayanlarda sırasıyla 9243 ve 5760 (hc/uL) idi. Ortalama beyaz kan hücre sayımı değeri; 1. günde 180 günlük mortalite ile ilişkisi anlamlı bulunmazken, 5. Gün ortalama değerleri 180 günlük mortalite ile ilişki istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p:0,604$ - $p:0,041$ ). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak 1. ve 5. günde ölçülen ortalama RDW değerleri ölenlerde sırasıyla 15,00 ve 16,03 (%), yaşayanlarda 12,21 ve 12,68 (%) olup, yüksekliği 180 günlük mortalite ile ilişkili bulundu (sırasıyla  $p:0,017$ - $p:0,004$ ).

ALT ve AST; hepatosellüler hasar, bilirubin; hepatosellüler hasarla birlikte kolestaz durumlarında da artmaktadır. Albumin düzeyi ve protrombin aktivitesi ise karaciğerin sentez kapasitesini yansıtan testlerdir (159). Hipoalbuminemi hastalar serum albumin düzeyi normal olanlara kıyasla daha yüksek bir morbidite ve mortaliteye sahiptir (160). Bilirubin düzeyindeki artış infark sahasındaki eritrositin parçalanmasına bağlıdır. Karaciğerle ilgili bir problem olmadığı sürece ALT ve AST düzeyleri yükselmez. Ancak hipoksemi ağır ise karaciğerde harabiyete bağlı olarak bu enzimler yükselebilir (161).

Akut PE nedeniyle hospitalize edilmiş olan geniş bir hasta serisinde yapılmış olan bir çalışmada, başvuru sırasındaki hiponatreminin 30 gün içindeki mortalite ve yeniden hastane başvurusu ile ilişkili bulunmuştur (22,162). Çalışmamızda ise ortalama serum sodyum düzeyi ölenlerde daha yüksek bulunmuştur. Nitekim yaşlı olmaları ve eşlik eden pek çok hastalığa sahip olmaları nedeniyle, PTE'li hastaların çoğunda, malnutrisyon sıklıkla bulunmaktadır, miyokart hasarı ve RVD'e bağlı salgılanan anormal katekolamin ve nörohormonlara bağlı olarak serum sodyum düzeyinde anormallikler meydana gelebilmektedir.

Albumin negatif akut faz reaktandır. Birçok akut infektif ve inflamatuvar hastalıkta serum düzeyi azalır. Albumin düşüklüğü bazı hastalıklarda kötü prognoz ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Literatür taramasında kritik hastalık durumunda serum total protein ve albümin düzeyi düşüklüğünün mortalite ile ilişkili olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur (159,160). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak, 1. ve 5 . gün ortalama serum total protein ve albümin düzeyleri ölen hastalarda anlamlı düşüş saptandı. Serum bilirubin düzeyleri ölenlerde yüksek olmasına rağmen mortalite ile ilişkili bulunmadı. Ayrıca ALT, AST ortalama düzeyleri ölen hastalarda hem 1. gün hem de 5. günde daha düşük saptandı.

Yüksek CRP'nin venöz tromboembolizm riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (163,164). Yaptığımız incelemede; yüksek CRP'nin PTE'de prognozla ilişkisini vurgulayan çalışma azdır. Abul Y. ve ark.(165) Akut PTE'li tanımlı 56 hasta ile yaptıkları çalışmada, hastalar taburcu olduktan sonra 36 aylık takipte, mortalite oranları CRP ve troponin T düzeyleri yüksek olan hastalarda daha yüksek bulmuşlardır. Kardiyak enzimlerin, Sol ventrikül disfonksiyonunu yansıtan, sağ ventrikülün aşırı yüklenmesine bağlı olarak miyokard kasından salınan ve miyokard hasarını gösteren hayli spesifik ve sensitiv belirteçler olduğu bilinmektedir. Çeşitli meta-analizlerde troponin düzeyi yüksek bulunan hastalarda mortalite oranları, troponin düzeyi normal olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (57). Çalışmamızda 1. ve 5. gün CRP düzeyi ile 6 aylık mortalite ilişkisi incelendi. 1. gün CRP ortalama düzeyi ölen hastalarda daha yüksek olmasına rağmen mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmazken, 5. gün ortalama

CRP yüksekliği literatür ile uyumlu olarak mortalite ile ilişkili bulundu. Ayrıca literatürden farklı olarak çalışmamızda 1. ve 5. gün ortalama serum troponin T düzeyi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı.



## VI. SONUÇ

-PTE; mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. PTE'de sağ kalımı etkileyen birçok faktör bulunmaktadır.

-Olgularımızın tamamı tedavi almasına rağmen mortalite oranı %20 olarak bulundu ve bu durum literatürde bildirilenden farklı olarak daha yüksekti.

- PTE'de ileri yaş mortalite ile ilişkili olup çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ölen hastalarda yaş ortalaması sağ kalanlardan yüksekti. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

-Çalışmamızda olgularda görülen semptomlar sıklık sırasına göre; nefes darlığı (%82), göğüs ağrısı (%50), senkop (%28), halsizlik (%22), iştahsızlık (%12), öksürük (%10), hemoptizi (%9) olup literatürle benzer olmakla beraber öksürük şikayeti daha az bulunmuştur

-Ölen ve yaşayan hastalar arasında ortalama vucut sıcaklığı benzer iken, sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ortalaması ölenlerde daha düşük, solunum sayısı (SS) ortalaması ölenlerde daha yüksek izlendi. Dakika nabız sayısı ölenlerde ortalama  $107,7 \pm 13,97$  yaşayanlarda  $95,85 \pm 20,63$  olup, ölenlerde anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı.

- Literatürle uyumlu olarak, PESI ortalama skoru ölenlerde, yaşayanlara göre daha yüksek olmasına rağmen, bu yükseklik istatistiksel anlamlı bulunmadı. Fakat sPESI ortalama skoru ölenlerde istatistiksel anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu.

-1. ve 5. gün ortalama hemoglobinin değerleri ölenlerde sırayla 11,43 ve 10,81 bulundu. Yaşayanlarda ortalama hemoglobin değerleri sırayla 13,13 ve 12,24 bulundu. 1. ve 5. gün ortalama hemoglobinin düşüklüğü 180 günlük mortalite ile anlamlı olacak şekilde ilişkili bulundu (sırayla  $p:0,003$ - $p:0,008$ ).

-Çalışmada ortalama beyaz kan hücre sayımı 1. ve 5. Günde ortalama ölenlerde sırasıyla 8610 ve 8020 (hc/uL), yaşayanlarda sırasıyla 9243 ve 5760 (hc/uL) idi. Ortalama beyaz kan hücre sayımı değeri; 1. günde 180 günlük mortalite ile ilişkisi anlamlı bulunmazken, 5. Gün ortalama değerleri 180 günlük mortalite ile ilişki istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p:0,604$ - $p:0,041$ ).

-Literatür ile uyumlu olarak 1. ve 5. günde ölçülen ortalama RDW değerleri ölenlerde sırasıyla 15,00 ve 16,03(%), yaşayanlarda 12,21 ve 12,68(%) olup, yüksekliği 180 günlük mortalite ile ilişkili bulundu (sırasıyla  $p:0,017$ - $p:0,004$ ).

- literatur ile uyumlu olarak, 1. ve 5. gün ortalama serum total protein ve albümin düzeyleri ölen hastalarda istatistiksel anlamlı düşük saptandı.

-1. gün CRP ortalama düzeyi ölen hastalarda daha yüksekti, fakat mortalite ile ilişkili değildi. Buna rağmen 5 .gün ortalama crp yüksekliği literatür ile uyumlu olarak mortalite ile ilişkili bulundu.

- Literatürden farklı olarak çalışmamızda 1. ve 5. gün ortalama serum troponin T düzeyi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı.



## VII. KAYNAKLAR

- 1- Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610-9.
- 2- Palevsky HI, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary thromboembolic disease. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA (eds). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: International Edition Mc Graw Hill, 1998; 1297-1329
- 3- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107 (Suppl 1):14-18.
- 4- Okumus G, Kıyan E, Arseven O, et al. Hereditary thrombophilic risk factors and venous thromboembolism in Istanbul, Turkey: The role in different clinical manifestations of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemostasis* 2008; 14: 168-73.
- 5- Arseven O. ve ark. Pulmoner Embolizm Tanı ve Uzlaşısı Raporu, *Türk Toraks Dergisi*, Cilt 10, Ek 11, Eylül 2009.
- 6- Iliçin S, Biberoglu K, Suleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. *Güneş kitabevi*, İstanbul 2003;2:815-22.
- 7- Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: Result from the Copenhagen city heart study. *Circulation* 2010;121:1896-903.
- 8- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 7S-47S.
- 9- Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002;162:1182-9
- 10- Lee CH, Cheng CL, Lin LJ, et al. Epidemiology and predictors of short-term mortality in symptomatic venous thromboembolism-A nationwide population based study. *Circ J* 2011;75:1998-2004.
- 11- Dentali F, Manfredi R, Ageno W. Seasonal variability of venous thromboembolism. *Cur Opin in Pulm Med* 2009;15:403-7
- 12- Jang MJ, Kim HJ, Bang SM, et al. Seasonal variation in the occurrence of venous thromboembolism: A report from the Korean Venous Thromboembolism Working Party. *Thromb Res* 2012;130:199-202.
- 13- Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19-25.
- 14- Hron G, Kollars M, Binder BR, et al. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA* 2006;296:397-402.

- 15- Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, 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;345:165-9.
- 16- Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2004;40:580-94.
- 17- Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica* 2007;92:199-205.
- 18- Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007;44:62-9.
- 19- Shrivastava S, Ridker PM, Glynn RJ, et al. D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:1208-14.
- 20- Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003;290:1071-4.
- 21- Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol* 2005;95:1525-6.
- 22- Er M. Pulmoner Emboliye Tanısal Yaklaşım. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2015; 3 (1): 1-15
- 23- Donato AA, Scheirer JJ, Atwell MS, Gramp J, Duszak R Jr. Clinical outcomes in patients with suspected acute pulmonary embolism and negative helical computed tomographic results in whom anticoagulation was withheld. *Arch Intern Med* 2003;163:2033-8.
- 24- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
- 25- Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1245-8.
- 26- Bertina RM. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost.* 2001;86:92.
- 27- Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037-52
- 28- British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58:470-84.
- 29- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome *N Engl J Med* 2002;346:752-63.



- 30- Weingarz L, Schwonberg J, Schindewolf M, et al. Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: results from the MAISTHRO registry. *Br J Haematol* 2013;163:655-65.
- 31- Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia. *Arch Intern Med* 2006;166:729-36.
- 32- Atasay B, Arsan S, Gunlemez A, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonates and adults: a study in a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20:627-34.
- 33- McGehee WG, Klotz TA, Epstein DJ, Rapaport SI. Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency. *Ann. Intern Med* 1984;100:59-60
- 34- Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: Epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114: 28-32.
- 35- Arseven O. ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Embolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu, Mart 2015.
- 36- Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
- 37- Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Buller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011; 155: 448-60.
- 38- Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 267.
- 39- 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;154:709-18.
- 40- Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, Büller HR, Wells PS, Perrier A, et al. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2009;101:197-200.
- 41- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med.* 2001;135:98-107.
- 42- Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:957-70.

- 43- Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9.
- 44- Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
- 45- Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-71.
- 46- Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med* 2003; 115: 203-8.
- 47- Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. Canadian Pulmonary Embolism Diagnosis Study (CANPEDS) Group. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:812-21.
- 48- Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589-602.
- 49- Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162:747-56.
- 50- Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, et al. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002;40:133-44.
- 51- Karalezli A, Hasanoglu HC, Kaya S, Babaoglu E, Acikgoz ZC, Kanbay A, Oztuna D. Cut-off value of D-Dimer in Pulmonary thromboembolia and Pneumonia. *Turk J Med Sci* 2009; 39: 687-92.
- 52- De Monye W, Sanson BJ, Mac Gillavry MR, Pattynama PM, Buller HR, van den Berg-Huysmans AA, et al. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 345-8.
- 53- Gibson NS, Sohne M, Gerdes VE, Nijkeuter M, Buller HR. The importance of clinical probability assessment in interpreting a normal d-dimer in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 2008; 134: 789-93.
- 54- Karami-Djurabi R, Klok FA, Kooiman J, Velthuis SI, Nijkeuter M, Huisman MV. D-dimer testing in patients with suspected pulmonary embolism and impaired renal function. *Am J Med* 2009; 122: 1050-3.

- 55- Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med* 2008; 34: 2147-56.
- 56- 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: 1947-52.
- 57- Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta analysis. *Circulation* 2007;116:427-33.
- 58- Kiely DG, Kennedy NS, Pirzada O, et al. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. *Respir Med* 2005;99:1286-91.
- 59- PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-9.
- 60- Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med* 1995;36:2380-7.
- 61- Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, Mihoubi A, Morand P, Baudouy M. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads – 80 case reports. *Chest* 1997; 111: 537-43.
- 62- Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, et al. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1491-8.
- 63- van Strijen MJ, de Monye W, Schiereck J, et al. Single- detector helical computed tomography as the primary diagnostic test in suspected pulmonary embolism: a multicenter clinical management study of 510 patients. *Ann Intern Med* 2003; 138: 307.
- 64- Trowbridge RL, Araoz PA, Gotway MB, Bailey RA, Auerbach AD. The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patients with suspected pulmonary embolism. *The American Journal Of Medicine* 2004; 116: 84-90.
- 65- Moores LK, Jackson WL Jr, Shorr AF, Jackson JL. Meta-analysis: outcomes in patients with suspected pulmonary embolism managed with computed tomographic pulmonary angiography. *Ann Intern Med* 2004; 141: 866-74.
- 66- Stein PD, Yaekoub AY, Matta F, Janjua M, Patel RM, Goodman LR, et al. Resolution of pulmonary embolism on CT pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194: 1263-8.
- 67- Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-

- perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 2743-53.
- 68- Konstantinides SV. Acute pulmonary embolism revisited: thromboembolic venous disease. *Heart* 2008; 94: 795-802.
- 69- Sevitt S, Gallagher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961; 48: 475-89.
- 70- Lensing AWA, Büller HR. Objective tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Hull RD, Pineo GF (eds). *Disorders of thrombosis*. Philadelphia: Saunders 1996:239-57.
- 71- Goodacre S, Sampson F, Thomas S, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* 2005;5:6.
- 72- Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 128: 243.
- 73- Huisman MV, Klok FA. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2013;11:412-22.
- 74- Hill SL, Berry RE. Subclavian vein thrombosis: a continuing challenge. *Surgery* 1990; 108: 1-9.
- 75- Prandoni P, Bernardi E. Upper extremity deep vein thrombosis. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 222-6.
- 76- Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, et al. Acute pulmonary embolism diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999; 210:353-9.
- 77- 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;210:689-91.
- 78- 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: 700-6.
- 79- 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: 628-34.
- 80- Guintini C, Di Rocco G, Marini C et al. *Epidemiology*. *Chest* 1995;107:3-9.
- 81- Kruip MJHA, Leclercq MGL, van der Heul C, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003;138:941-51.

- 82- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al; The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ESC). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-69, 3069a-3069k.
- 83- Ghaye B, Szapiro D, Mostara I, et al. Peripheral pulmonary arteries: How far in the lung does multi-detector row spiral CT allows analysis. *Radiology* 2001;219:629-36.
- 84- Salaun PY, Couturaud F, LE-Duc Pennec A, et al. Noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 2011;139:1294-8.
- 85- Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84.
- 86- Stein PD, Sostman HD, Dalen JE, et al. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:140-9.
- 87- Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000;160:512-6.
- 88- Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001;161:92-7.
- 89- Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190-5.
- 90- Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;109:357-61.
- 91- Goodman LR, Stein PD, Matta F, et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *Am J Roentgenol* 2007;189:1071-6.
- 92- Lesser BA, Stein PD, Chen J, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992;102:17-22.
- 93- Stein PD, Gottschalk A, Henry JW, Shivkumar K. Stratification of patients according to prior cardiopulmonary disease and probability assessment based on the number of mismatched segmental equivalent perfusion defects.

- Approaches to strengthen the diagnostic value of ventilation/perfusion lung scans in acute pulmonary embolism. *Chest* 1993;104:1461-7.
- 94- Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
- 95- Torbicki A, Galie` N, Covezzoli A, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2245-51.
- 96- Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol* 2005;99:381-8.
- 97- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-72.
- 98- van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12:320-8.
- 99- Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 2011;124:2139-44.
- 100- Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:1431-40.
- 101- Ritchie G, McGurk S, McCreath C, et al. Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on contrast enhanced multidetector CT (MDCT) scanning. *Thorax* 2007;62:536-40.
- 102- Hui GC, Legasto A, Wittram C. The prevalence of symptomatic and coincidental pulmonary embolism on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32:783-7.
- 103- den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally

- diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011;29:2405-9.
- 104- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-94S.
- 105- Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037-52.
- 106- Kucher N, Goldhaber S. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:28-32.
- 107- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides SV, 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;29:2276-315.
- 108- Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:163-9.
- 109- Bahandari M, Hirsh J, Weitz J, et al. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone module formation in vitro. *Thromb Haemost* 1998;80:413-7.
- 110- Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram: A randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:874-81.
- 111- Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Jhonston M, et al. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med* 1993;119:104-9.
- 112- Quinlan DJ, McQuinlan A, Eikelboom JW. Low-molecularweight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;140:175-83.
- 113- Shaughnessy S, Young E, Deschamps P, et al. The effects of low molecular weight and standard heparin on calcium loss from the fetal rat calvaria. *Blood* 1995; 86: 1368–1373.

- 114- Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, et al. Review: Lowmolecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? *Lupus* 2010;19:3-12.
- 115- Hirsh J, Warkentin ET, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low molecular weight heparins. *Chest* 2001;119:64-94.
- 116- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. American College of Chest Physicians- Evidence based clinical practice guideliness (8th edition). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2008;133:454-545.
- 117- Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP Guidelines *Chest* 2012;141(Suppl):152S-84S.
- 118- Lin P. Reviewing the reality: why we need to change. *Eur Heart J Suppl* 2005; 7 (Suppl E): 15-20.
- 119- The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010 Dec 23;363:2499-510.
- 120- Hokusai-VTE investigators, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus varfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
- 121- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-MEDY trial investigators. RE-SONATE trial investigators. Extended use of dabigatran, varfarin or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.
- 122- Huel NH, Nar H, Priepke H, Ries U, Stassen JM, Wienen W. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *J Med Chem* 2002; 45: 1757.
- 123- Gonsalves WI, Pruthi RK, Patnaik MM. The new oral anticoagulants in clinical practice. *Mayo Clin Pro* 2013; 88: 495-511.
- 124- Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatranetexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 259-68.



- 125- Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26: 27-32.
- 126- Cesarman-Maus G, Hajjar KA. "Molecular mechanisms of fibrinolysis". *Br J Haematol* 2005; 129: 307-21.
- 127- Ouriel K. A history of thrombolytic therapy. *J Endovasc Ther* 2004; 11(Suppl 2):128-33
- 128- Sikri N, Bardia A. A history of streptokinase use in acute myocardial infarction. *Tex Heart Inst J* 2007; 34: 318-27.
- 129- Belohlávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I. epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *exp clin cardiol* 2013; 18: 129-38.
- 130- Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:401.
- 131- Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1301.
- 132- Butcher K, Shuaib A, Saver J, Donnan G, Davis SM, Norrving B, et al. Thrombolysis in the developing world: Is there a role for streptokinase? *Int J Stroke* 2013; 8: 560-65.
- 133- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al; The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ESC). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-69, 3069a-3069k.
- 134- Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012;125:465-70.
- 135- Laporte S, Mismetti P, Decousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117:1711-6
- 136- Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577-82
- 137- Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Haemost* 2013;39:452-8.

- 138- Authors/Task Force Members, Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC 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) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014;35:3033-69.
- 139- Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.
- 140- Tormene D, Ferri V, Carraro S, Simioni P. Gender and the risk of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:193-8.
- 141- Santosa F, Moysidis T, Moerschel C, et al. Pulmonary embolism in young people: Trends in Germany from 2005 to 2011. *Hamostaseologie* 2014;34:88-92.
- 142- Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:259-70.
- 143- Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest* 2007;131:517-23.
- 144- Özsu S, Özlü T, Bülbül Y. Ulusal verilerle pulmoner tromboemboli. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2009;57:466-82.
- 145- Erbaycu AE, Tuksavul F, Uçar H, Güçlü SZ. Kırk dokuz pulmoner emboli olgusunun retrospektif değerlendirilmesi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2004;18:113-8.
- 146- Duru S, Ergün R, Dilli A, Kaplan T, Kaplan B, Ardiç S, et al. Clinical, laboratory and computed tomography pulmonary angiography results in pulmonary embolism: retrospective evaluation of 205 patients. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2012; 12:142-9
- 147- Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165-71.
- 148- Palla A, Petruzzelli S, Donnamari V, et al. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 1995;107:21-4.
- 149- Wicki J, Perrier A, Perneger TV, et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000;84:548-52.
- 150- Bertolotti L, Gal GL, Aujesky D, et al. Prognostic value of the Geneva prediction rule in patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2013;132:32-6.
- 151- Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1041-6.
- 152- Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383-9.

- 153- Righini M, Roy PM, Meyer G, et al. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011;9:2115-7.
- 154- Donzé J, Labarère J, Méan M, Jiménez D, Aujesky D, et al. Prognostic importance of anaemia in patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2011 Aug;106(2):289-95.
- 155- Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D: Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 2010, 105(3):312-317.
- 156- Rhodes CJ, Wharton J, Howard LS, Gibbs JSR, Wilkins MR: Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2011, 97(13):1054-1060.
- 157- Zorlu A, Bektasoglu G, Kukul Guven FM, Dogan OT, Gucuk E, Refiker Ege M, Altay H, Cınar Z, Tandogan I, Yilmaz MB: Usefulness of admission red cell distribution width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism. *The American journal of cardiology* 2012, 109(1):128-134.
- 158- Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H: Red cell distribution width is associated with hospital mortality in unselected critically ill patients. *Journal of thoracic disease* 2013, 5(6):730-736.
- 159- Sonsuz A. Karaciğer Fonksiyon Bozukluklarına Klinik Yaklaşım. İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2007: 69 78.
- 160- Marik P.E. The treatment of hypoalbuminaemia in the critically ill patient. *Heart and Lung* 1993; 22: 166 170.
- 161- Harold IP, Mark AK, Alfred PF, Pulmonary thromboembolic disease. \_n :Fishman AP(ed). *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. Ed: AP Fishman. Mc Graw Hill Newyork 1998; pp: 1297-1329.
- 162- Scherz N, Labarere J, Mean M, Ibrahim SA, Fine MJ, Aujesky D. Prognostic importance of hyponatremia in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1178-83.
- 163- Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein and risk of venous thromboembolism in the general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1672-8.
- 164- Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism: a prospective investigation in the ARIC cohort. *Thromb Haemost* 2009; 102: 615-9.
- 165- Abul Y, Karakurt S, Özben B, Toprak A, Çelikel T. C-reaktive protein in acute pulmonary embolism. *J Investig Med.* 2011 Ocak; 59 (1): 8-14.

