



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT VE KRONİK TROMBOEMBOLİDE ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİ (MPV) VE NÖTROFİL LENFOSİT
ORANININ (N/L) PROGNOZ VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. AYŞEGÜL DEMİRBAŞ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Selvi AŞKER

VAN-2020

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT VE KRONİK TROMBOEMBOLİDE ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİ (MPV) VE NÖTROPİL LENFOSİT
ORANININ (N/L) PROGNOZ VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. AYŞEGÜL DEMİRBAŞ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Selvi AŞKER

VAN-2020

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimini almaktan onur ve mutluluk duyduğum Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nın, bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, büyük bir özveri ile eğitimime katkıda bulunan çok değerli hocalarım, başta tez danışmanım Doç. Dr. Selvi Aşker'e, Doç. Dr. Selami Ekin'e Doç. Dr. Ahmet Arısoy'a, Doç. Dr. Hülya Günbatar'a, Doç. Dr. Aysel Sünnetçioğlu'na, Dr. Öğr. Üyesi Hanifi Yıldız'a, Dr. Öğr. Üyesi Buket Mermit Çilingir'e;

Benim gibi ihtisasını tamamlamaya çalışan ve beraber uyum içerisinde çalıştığım, güler yüzlerini hiç eksik etmeyen tüm asistan arkadaşlarıma;

Beraber çalışırken yardımlarını esirgemeyen huzur ve mutluluk içerisinde görevimi yapmamı sağlayan Göğüs Hastalıkları Kliniği'nin tüm hemşire, personel ve sekreterlerine;

İş arkadaşlığının ötesine geçip benimle beraber güzellikleri yaşayan değerli dostlarıma Eğitim hayatım boyunca bana desteğini esirgemeyen canım annem, babam ve kardeşlerime

Sonsuz Teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	III
ABSTRACT.....	IV
KISALTMALAR.....	V
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Risk faktörleri	4
2.1.4. Klinik semptom ve bulgular	6
2.1.5. Klinik skorlama	6
2.1.6. Pulmoner tromboembolizmde tanı	8
2.1.7. Tanı yaklaşımı	13
2.1.8. Tedavi öncesi risk değerlendirme	17
2.1.9. Tedavi	19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
3.1. İstatistik Analiz	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇLAR.....	34
KAYNAKLAR	35

ÖZET

Giriş ve Amaç

Pulmoner Emboli (PE); pulmoner arter veya dallarının sistemik venlerden gelen trombüs veya farklı maddelerle tıkanması ile meydana gelen mortalitesi, morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Biz çalışmamızda akut ve kronik tromboemboli tanısı almış hastalarda ortalama trombosit hacmi (MPV) ve Nötrofil /Lenfosit Oranlarının birbiriyle karşılaştırarak prognoz ve mortalite ile olan ilişkisini araştırmayı planladık.

Materyal Metod

Çalışmamızda 1 Haziran 2017 -1 Haziran 2019 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi'ne başvuran kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve ventilasyon perfüzyon sintigrafisi ile akut ve kronik tromboemboli tanısı alan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Akut ve kronik pulmoner emboli tanısı konulan hastaların nötrofil lenfosit oranı (NLR) , ortalama trombosit hacimleri (MPV) kaydedildi. Bu değerler 2 grup arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Bu değerlerin tanıda, mortalite ve prognozu ön görmeye etkisi araştırıldı.

Bulgular

Çalışmaya 275 kişi alındı. Akut emboli 190 kişi, kronik emboli 35 kişi, sağlıklı gönüllüler 50 kişi olarak kaydedildi. Akut emboli grubunun yaş ortalaması 63 ± 18 kronik emboli grubununun yaş ortalaması 60 ± 16 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 46 ± 14 olarak değerlendirildi. Akut emboli grubunda MPV $8,5\pm 1,1$, kronik emboli grubunda $8,6\pm 0,9$ ve kontrol grubunda $8,3\pm 0,8$ olarak değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p:0,809$).

NLR 'ye bakıldığında akut emboli grubunda $7,8\pm 10,3$ kronik embolide $3,3\pm 2,4$ kontrol grubunda $2,14\pm 1,5$ olarak kaydedildi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,00$). 2 yıl içerisinde Kronik tromboemboliye bağlı pulmoner hipertansiyon (KTEPH) hastalarından 2 kişi ölürken akut emboli grubundan 12 kişi öldü. Her iki grupta da MPV'nin prognoz ve mortalite ile ilişkisi bulunmadı. Buna karşı NLR 'nın ise hem tüm emboli hastaları ile kontrol grubu arasında hem de ölen hastalarla yaşayan hastalar arasında anlamlı farklılık mevcuttu.

Çalışmaya emboliye sebep olan risk faktörlerine baktığımızda en sık neden derin ven trombozu (DVT) olarak saptandı. Olguların bilgisayarlı tomografisinde trombüs lokalizasyonu en sık segment veya subsegment pulmoner arter içerisinde saptandı.

SONUÇLAR

Çalışmamızın sonucunda MPV'nin emboli hastalarında ne tanıda ne de mortalite üzerinde etkili olmadığı görüldü. Bunun yanında NLR'nin ölen ve yaşayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu yani mortalite üzerine etkili görülmüştür. Emboli hastalarıyla kontrol grubu kıyaslandığında emboli hastalarında daha yüksek olarak görüldü. Bu da NLR'nin tanıda ve mortaliteyi öngörmeye kullanılabilir mi sorusunu akla getirmektedir. MPV ve NLR'nin mortalite üzerine etkisini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya gerek vardır.

Anahtar kelimeler: Pulmoner emboli(PE),Ortalama trombosit hacmi (MPV), Nötrofil lenfosit oranı (NLR).

ABSTRACT

Introduction and purpose

Pulmonary Embolism (PE); is a disease with high morbidity and mortality caused by obstruction of pulmonary artery or branches with thrombus or different substances coming from systemic veins. In our study, we planned to research mpv and nötrofil/lenfosit rate how to effect on prognosis and mortality in patient who had diagnosed by acute or chronic thromboembolism.

Material Method

In our study, we retrospectively evaluated the patients who were previously diagnosed with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) and diagnosed with embolism by computed tomography (CTPA) or pulmonary angiography between June 1, 2017 and June 1, 2019. Neutrophil lymphocyte ratio, mean platelet volume in predicting mortality and prognosis of patients diagnosed with acute and chronic pulmonary embolism were investigated

Results

In our study, there were 275 people, 190 of them were acute embolism patients, 35 of them were chronic embolism patients and 50 of them were healthy volunteers. The mean age of the acute embolism group was 63 ± 18 and the mean age of the chronic embolism group was 60 ± 16 and the mean age of the control group was 46 ± 14 . When we look at the risk factors causing embolism in our study, the most common cause was found to be deep vein thrombosis (DVT). Thrombus localization was the most common segment or subsegment pulmonary artery on computed tomography

225 embolic patients were divided into two subgroups as living and dying. Mean platelet volume was found to be 8.4 ± 1.2 in patients who died and 8.5 ± 1.1 in patients who lived. There was no statistically significant difference ($p: 0.104$). When neutrophil lymphocyte ratio (NLR) was evaluated, it was found that the mean value of 6.6 ± 8.8 in living patients and 12 ± 16.5 in patients who died was not statistically significant ($p: 0.02$). However, when compared with the emboli and control groups, NLR was found to be higher statistically ($p: 0.00$).

Conclusions

As a result of our study, it was seen that MPV had no effect on diagnosis or mortality in patients with embolism. Besides, it was found that NLR was statistically significant difference in patients who died and lived, that is, on mortality. Compared to embolic patients and the control group, it was seen to be higher in embolic patients, which raises the question of whether NLR can be used in diagnosis and predicting mortality. More studies are needed to assess the impact of MPV and NLR on mortality.

Key words: Pulmonary embolism (PE), Mean platelet volume (MPV), Neutrophil lymphocyte ratio (NLR)

KISALTMALAR

BNP	: Brain natriüretik peptid
DVT	: Derin ven trombozu
EKG	: Ekokardiyografi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KTEPH	: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
PESİ	: Pulmonary Embolism Severity Index(pulmoner embolizm ciddiyet indeksi)
PTE	: Pulmoner tromboemboli
RV	: Sağ ventrikül
SPESİ	: Simplified Pulmonary Embolism Severity Index(Basitleştirilmiş pulmoner embolizm ciddiyet indeksi)
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
MCV	: Mean corpuscular volume
NLR	: Nötrofil lenfosit oranı
USG	: Ultrasonografi
VCI	: Vena cava inferior
VTE	: Venöz tromboemboli

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	DVT ve ölümcül pte'ye neden olan cerrahi riskler.	4
Tablo 2.	Pulmoner tromboembolizmde semptom ve klinik bulgular.	6
Tablo 3.	Wells skorlaması.....	7
Tablo 4.	Modifiye geneva skorlaması.....	7
Tablo 5.	PTE'li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları.	9
Tablo 6.	Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI).	18
Tablo 7.	Akut PTE'li hastalarda erken mortalite riskine göre sınıflama.	19
Tablo 8.	Trombolitik tedavinin kontraendikasyonları	22
Tablo 9.	Cinsiyete göre emboli görülme oranları.	26
Tablo 10.	Embolide dopplerde trombüs görülme oranları.....	27
Tablo 11.	Embolide ana pulmoner arterlerde trombüs görülme oranları.....	27
Tablo 12.	Embolide pulmoner arter basınçlarının akut ve kronik embolide ortalamaları.....	28
Tablo 13.	2 yılda akut ve kronik embolide ölen hastaların sayıları.	28

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda BT öncelikli tanısal yaklaşım.....	15
Şekil 2.	Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda V/Q öncelikli tanısal yaklaşım.....	16
Şekil 3.	Masif pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması.	17
Şekil 4.	PE tedavi yaklaşımı.	20
Şekil 5.	Altta yatan risk faktörleri.....	27



1. GİRİŞ

Pulmoner Emboli (PE) pulmoner arter veya dallarının sistemik venlerden gelen trombüs veya farklı maddelerle tıkanması ile meydana gelen mortalitesi, morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Spesifik belirti, bulgu ve belirtecinin olmaması nedeniyle tanısı oldukça zordur. Pulmoner emboli (PE) kliniği, tamamen semptomsuz olan hastalardan şok ve ani ölüme kadar giden ciddi durumlara kadar değişebilmektedir. Tedavi almayan hastalarda mortalite %30 'a kadar yükselirken tedavi alan vakalarda %3-10 düzeyine düşmektedir.

Klinik bulgular hastanın yaşına, kardiyopulmoner rezervine, embolinin büyüklüğüne, lokalizasyonuna, enfarktüs gelişip gelişmediğine, tekrarlayıcı olup olmadığına göre değişebilir.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) ,pulmoner hipertansiyon alt sınıfından olup, daha önce oluşmuş trombüsün organize olması ve /veya tekrarlayan trombüslerin pulmoner arterleri tıkanması veya akımı yavaşlatması ile meydana gelen prognozu kötü olan bir hastalıktır. Hastalıkta pulmoner damar direnci artar, pulmoner arter basıncı yükselir, hastalık giderek ilerleyerek sağ kalp yetersizliği ve ölümlerle sonlanır (1).

Son yıllarda ortalama trombosit hacmi ve nötrofil /lenfosit oranının pulmoner embolide tanısal değeri ve prognozu açısından önemi birçok çalışmada incelenmiştir. Ortalama trombosit hacmi (MPV), tam kan sayımı içerisinde kolay ölçülebilen bir parametre olup, bu parametrenin trombosit aktivitesini gösteren en önemli bileşenlerden biri olduğu bilinmektedir (2,3,4).

MPV'nin yükselmesi, trombosit üretiminde ve aktivasyonunda bir artışa işaret edebilir. Ayrıca, daha büyük trombositler daha genç, daha fazla granül içeren ve daha büyük bir trombojenik potansiyele sahiptir. Tromboksan A2, serotonin, b-tromboglobulin, p-selektin ve glikoprotein IIIa gibi daha fazla protrombotik madde üretirler (5,6).

Bu nedenle büyük trombositler küçük olanlara göre adezyona ve agregasyona daha yatkındır(7,8). Önceki çalışmalar, artmış MPV düzeyi ile koroner arter hastalığı

(KAH) risk faktörleri (örneğin, sigara içme, hipertansiyon, diabetes mellitus ve dislipidemi), böbrek yetmezliği ve akut miyokard enfarktüsü arasındaki ilişkiyi kanıtlamıştır (9,10,11).

PE tanısı alan ve sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda trombosit aktivasyonunda artış saptanmıştır (4). Bir diğer araştırmada, MPV' nin PE' de mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde kullanılabileceğini belirtilmiştir (12).

Lökositoz en klasik inflamatuvar belirteçtir. Neredeyse her tür hastalıkta kullanılır, kolayca tekrar edilebilir ve maliyeti düşük bir testtir. Birçok hastalıkta yüksek lökosit sayısının hastalığın şiddeti ve prognozu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (13,14,15). Son araştırmalar, artan nötrofil lenfosit oranının (NLR), vasküler inflamasyon için tek başına lökositöze kıyasla daha iyi bir marker olduğunu göstermiştir. NLR'nin akut koroner sendromlarda (16,17), malignitelerde (18) kontrast nefropatide (19) kalp yetmezliğinde (20) ve pulmoner hipertansiyonda yararlı bir belirteç olduğunu ortaya koyan raporlar vardır. Bununla birlikte, NLR'nin PE içindeki önemi açık değildir (21).

Biz çalışmamızda akut ve kronik emboli tanısı alan hastalarda ortalama trombosit hacmi ve nötrofil lenfosit oranının hastaların prognozu ve mortaliteyle olan ilişkisini tespit etmeye çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

2.1.1. Tanım

Pulmoner emboli; pulmoner arter veya dallarının sistemik venlerden gelen trombüs veya trombüs dışı maddelerle(hava, yağ, tümör hücresi, amniyotik sıvı, septik materyal gibi) embolizasyonu sonucu ortaya çıkan pulmoner arteriyel sistemin değişik derece ve lokalizasyondaki tıkanması ile oluşan hastalıktır.

Pulmoner emboli morbidite ve mortalitesi yüksek olan tanı ve tedavisinde güçlük çekilen bir hastalıktır. PTE olduğu kanıtlanmış hastalarda derin ven trombozlarının %60 civarında proksimal, %20 civarında ise distal venlerde yer aldığı ve bu olguların yaklaşık %50'sinin asemptomatik olduğu saptanmıştır (22).

2.1.2. Epidemiyoloji

Hastalığın klinik semptom ve bulguları spesifik olmadığından gerçek insidansın belirlenmesi zordur. Hastaların yarısından fazlasına tanı konulamamaktadır. Bu grupta nüks ve mortalite oranları çok daha yüksektir (23).

Son yıllarda, tanı yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak PE tanı sıklığında ve yeni tedavi yaklaşımlarının uygulanmasında artış görülmüştür. Venöz tromboembolizmin yıllık ortalama insidansı 23-269/100,000 arasındadır. Buna karşılık, klinik olarak sessiz olan ya da tanı konulamadan kaybedilen olgular dikkate alındığında yıllık insidansın bundan daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Venöz tromboembolizm insidansı, yaş ilerledikçe artar ve 80 yaşından sonra, 45-50 yaşına göre yaklaşık 10 katına yükselir. Her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülür. Mevsimsel değişiklik gösterdiği ve özellikle kış aylarında meydana geldiği görülmektedir (24).

Amerika Birleşik Devletleri' nde yıllık 600 000 den fazla hastanın PE tanısı aldığı ve hastaların %8-%33 oranında öldüğü bildirilmektedir (25). Yıllık yeni vaka sayısı; Fransa için 100.000, İngiltere ve Galler için 65.000 ve İtalya için 60.000 olarak bildirilmiştir (26).

Ülkemizdeki sıklığı ise yeterli ve düzenli veri bulunmadığı için hesaplanamamaktadır (27). Ülkemizde PTE mortalitesi, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 2003 yılı verilerine göre yıllık 386 kişidir. Aslında beklenen olgu sayısı yıllık 3000 civarındadır (28).

2.1.3. Risk faktörleri

Virchow, 1856 yılında damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörleri endotel hasarı, staz ve hiperkoagulabilite olarak tanımlamıştır.

VTE kalıtsal risk faktörleri ve çevresel risk faktörlerinin etkileşim sonucu meydana gelmektedir.

Majör cerrahi girişim, venöz tromboembolizme neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim, VTE riskini 4-22 kat arttırır. Cerrahi girişimlerde DVT ve ölüme yol açan PTE riskleri Tablo 1’de gösterilmiştir (29).

Tablo 1. DVT ve ölümcül pte’ye neden olan cerrahi riskler.

Cerrahi girişim türü	DVT riski (%)	Ölüme yol açan PTE riski(%)
Kalça kırığı	25-35	2-4
Kalça replasmanı	20-30	2-4
Diz replasmanı	20-30	2-4
Abdominal veya pelvik kanser cerrahisi	20	0,5-1,0
Kanser dışı abdominal cerrahi	5-7	0,5
Koroner arter by-pass cerrahisi	5-7	0,5

DVT: Derin ven trombozu; PTE: Pulmoner tromboembolizm

Kısa süreli (bir hafta) immobilizasyon bile VTE riskini artırır (38). Cerrahinin immobilizasyona yol açarak emboli riskini artırdığı iyi bilinmesine karşılık, dahili hastalıklardaki risk çoğunlukla ihmal edilmektedir. Cerrahi servislerinde yatan hastaların %40’ında, dahiliye servislerde yatan hastaların %20’sinde VTE gelişmektedir. Hastanedeki ölümlerin % 10’unun sebebi PTE’dir (30).

İnme geçiren hastalarda DVT riski %30-80 bulunmuştur. PTE riski ise %10 kadardır (31). VTE oranı miyokard infarktüsü geçiren hastalarda %5-35, konjestif kalp

yetersizliği (KKY) hastalarında %9-21 arasındadır (32,33). Ejeksiyon fraksiyonu düştükçe emboli riski artar (43). KOAH hastalarında, akut ataklarda %3,3-8,9 oranında PTE saptanmıştır (34-35).

Diabetes mellitus hastalarında da PTE riski yüksektir (3,48). Cushing sendromunda, hipertiroidi, mikroalbüminüri, multipl skleroz, romatoid artrit, ülseratif kolit, hipoalbüminemide riskin arttığı saptanmıştır (36,43).

Malign hastalıklar ile VTE ilişkisi iyi bilinmektedir (Trousseau sendromu) (44). Kanser hastalarında %4-28 oranında VTE saptanır (45-47). Batın ve toraks kaynaklı kanserler ile beyin tümörlerinde risk daha yüksektir (48-50). Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1,4-21,5 kat fazladır (51). İmmüsupresif ya da sitotoksik kemoterapi alan hastalarda risk daha da artar (52,57). Kemoterapinin erken döneminde risk daha yüksektir (58).

Santral venöz kateter ya da transvenöz pacemaker uygulanan hastalarda üst ekstremitede DVT veya PTE gelişme riski artmıştır (59,60). Travmalı hastalarda PTE riski %0,13-1,5 olarak hesaplanmıştır (61-63). Bu hastalarda PTE riski genellikle 5-7. günler arasında daha yüksektir.

Doğurgan çağdaki kadınlarda oral kontraseptif kullanımı VTE için en sık görülen risk faktörüdür (64). Gebelik süresince maternal mortalitenin temel nedeni VTE' dir (65). En yüksek risk gebeliğin üçüncü 3 aylık döneminde ve postpartum ilk 6 haftadadır ve gebe olmayan kadına göre risk 60 kat artmıştır (65). Hormon replasman tedavisi alan 8 postmenopozal kadınlarda VTE riski kullandıkları ilaçlara göre değişmektedir (66). İnfeksiyon VTE vakalarında hastane yatışı için yaygın tetikleyici bir faktördür (67). Ayrıca kan transfüzyonu ve eritropoez stimüle edici ajanların kullanımı da VTE riskini artırmaktadır (67).

Bu risk faktörlerinin varlığı PTE'yi düşündürtmede önemlidir. Ancak yapılan tüm araştırmalara rağmen PTE ve DVT'si olan hastaların yarısında altta yatan kolaylaştırıcı faktör veya anormallikler tespit edilememektedir (68).

2.1.4. Klinik semptom ve bulgular

PE'de semptom ve bulgular özgün değildir. Bu nedenle semptomların dikkatli değerlendirilmesi hastalık olasılığını saptamada önemlidir. Klinik bulgular, semptomsuz bir tablodan masif bir atak sonucu ani ölüme kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde yer alabilir. Dispne, plöretik göğüs ağrısı ve taşipne semptomlarından en az birisi akut PE kanıtlanmış hastalarda mutlaka görülür.

Klinik semptom ve bulgular; embolinin büyüklüğüne, sayısına (tek/multipl), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmemesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmamasına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilir. PTE'ye ilişkin başlıca semptom ve bulgular Tablo 2'de görülmektedir. 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) (24) Bu değerlendirmede görüldüğü gibi klinik semptom spektrumu, hastalığın şiddetine göre büyük farklılıklar göstermektedir.

Tablo 2. Pulmoner tromboembolizmde semptom ve klinik bulgular.

SEMPTOMLAR	BULGULAR
Öksürük	Takipne
Hemoptizi	Raller
Batıcı veya atipik göğüs ağrısı	DVT bulguları
Anksiyete	Ateş
Çarpıntı	Taşikardi
Bacakta şişme,kızarıklık , ağrı	3. ve 4.kalp sesi
Açıklanmayan dispne	Triküspit yetersizliği üfürümü
Senkop/presenkop	Pulmoner 2.seste şiddetlenme

2.1.5. Klinik skorlama

PE kliniği hemodinamik olarak stabil küçük emboliden kardiyak kollaps ile seyreden masif emboliye kadar geniş yelpazede görülebilmektedir. PTE klinik şüphesi olan hastalar çok merkezli Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) çalışmasında yüksek, orta ve düşük klinik olasılık olarak gruplara 3 gruba

ayrılmıştır. Sınıflamaya göre yüksek olasılık grubundakilerden %68'ine, orta olasılık grubundakilerden %30'una, düşük klinik olasılık grubundakilerden %9'una PTE tanısı konulmuştur (69). Bu şekilde sınıflandırma yapmak ampirik tanı ve tedavide rehber olmaktadır. Klinik skorlama ve d-dimer testinin beraber kullanıldığı PE şüpheli vakalarda görüntüleme testlerine gerek kalmadan %30'u dışlanmaktadır (70). Yaygın olarak kullanılan ve geçerliliği kanıtlanmış Wells (Kanada) skorlaması ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması kullanılmaktadır. Bu klinik skorlamalarla hastalar düşük, orta ve yüksek olmak üzere gruplara ayrılmaktadır. Tanı yaklaşımının ana hedefi; noninvaziv yöntemlerin kullanılarak tedavi kararı için invaziv, pahalı, morbidite ve mortaliteye sahip pulmoner anjiyografiye gereksinimin mümkün olduğu kadar azaltılmasıdır (71).

Tablo 3. Wells skorlaması.

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulguları varlığı	3
Alternatif tanı olasılığı düşük	3
Taşikardi (>100/dakika)	1,5
Daha önce DVT veya PE öyküsü	1,5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon ve cerrahi öyküsü	1,5
Malignite	1
Hemoptizi	1
0-2 puan:Düşük klinik olasılık	0-4 puan:PTE olası değil
2-4 puan:Orta olasılık	>4 puan: PTE olası
>4 puan:Yüksek klinik olasılık	

Tablo 4. Modifiye geneva skorlaması.

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

2.1.6. Pulmoner tromboembolizmde tanı

PE tanısındaki en önemli basamak klinik şüphedir. Otopsi çalışmalarına göre olguların çoğunda ölüm öncesinde PTE şüphesinin olmadığı görülmüştür (72). Belirtiler varsa hastalık şüphesi; risk faktörleri, semptomlar, muayene bulguları, elektrokardiyogram, biyokimyasal veriler ve akciğer grafisi bulgularının tamamına dayandırılmalıdır.

a) Akciğer grafisi

Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE'li hastaların yaklaşık %20-40'ında akciğer grafisi normaldir. Akciğer grafisinin normal olması PTE olasılığını dışlamaz.

PTE'li hastalarda saptanabilecek akciğer grafisi bulguları

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)

PTE saptanan ve dışlanan hastalarda grafi bulguları arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Aslında akciğer grafisi, klinik olarak PTE'yi taklit edebilen pnömotoraks, pnömoni, sol kalp yetmezliği, tümör, lobar kollaps, kot fraktürü ve plevral effüzyonun dışlanması açısından önemlidir.

b) Elektrokardiyogram (EKG)

Elektrokardiyografi (EKG), özellikle kardiyak kökenli hastalıkların ayırıcı tanısında yardımcı olur. Küçük periferik PE olgularında EKG bulguları genellikle normalken daha büyük PEde en sık rastlanan EKG bulguları nonspesifik ST-T dalga değişiklikleridir. Masif PE’de ise DII, DIII ve aVF’de büyük p dalgaları, SV yüklenme bulguları ve akut kor pulmonale ile ilgili olarak D2’de S1Q3T3 paterni görülür.

Tablo 5. PTE’li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları.

Sinüs taşikardisi Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3 DIII ve Avf’de Q dalgası V1’de QR Sağ aks sapması	Sağ ventrükül yüklenme bulguları; V1-V3 ya da V4’e kadar T dalga negatifleşmesi V5’te S dalgası Sağ dal bloğu V4-6’da ST çökmesi V1, Avr ve DIII’te ST yükselmesi
--	--

c) Arter kan gazları

Arteriyel kan gazının ölçülmesinin PE tanı veya ekarte edilmesinde yararı olmamasına karşın destekleyici olarak kullanılmaktadır. Akut PTE’li hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanır. Masif pulmoner embolide solunumsal kollaps ve hipotansiyon, hiperkapniye, solunumsal ve metabolik asidoza neden olur (73). Arteriyel oksijen saturasyonu (SO₂) %95 ve üzerinde ise mortalite hipoksemik hastalara göre daha düşüktür (74).

d) D-dimer

D- dimer trombusün parçalanması sonucu oluşan spesifik fibrin yıkım ürünüdür. Pulmoner emboli dışında cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır infeksiyonlar, sistemik lupus eritematozus, gebelik gibi durumlarda da D-dimer düzeyi yüksek bulunabilir. Bunun yanında Warfarin tedavisi alan hastalarda, 5 günden fazla süren semptomlarda, izole küçük pulmoner enfarktlerde ve pıhtının küçük olduğu durumlarda D-dimer yanlış negatif sonuç verebilmektedir.

D dimer duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşük bir testtir. PTE düşünülen 50 yaş üzeri hastalarda D-dimer eşik değerleri yaşa göre düzeltilerek kullanılmalıdır. Düzeltme “yaş x 10 µg/L” formülü kullanılarak yapılır (75).

e) Kardiyak troponinler

Kardiyak kaslara spesifik enzimdir. Pulmoner emboliye bağlı sağ kalp yetmezliği meydana geldiyse yani masif emboli tablosunda troponin salınımı artar ve bu sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir. Artmış troponin düzeyleri yapılan çalışmalarda erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur (76,77).

f) Natriüretik peptidler

Beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP), ventrikül kaslarındaki hücrelerden ventrikül dolma basıncı arttığında salınırlar. Bu nedenle RV'de gerilme ve miyokardial hipoksemi olduğunda, salgılanan BNP miktarı artabilir. Beyin natriüretik peptid yüksekliği troponin gibi PE'de kardiyak etkilenmeyi gösterir ve RV fonksiyon kaybı ve erken mortalite ile ilişkilidir (24).

g) Ortalama trombosit hacmi (MPV)

MPV eritrositlerdeki MCV gibi dolaşımdaki trombositlerin femtolitre cinsinden hacmini gösterir. MPV trombosit aktivasyonunu gösteren en önemli parametrelerden biridir ve rutin kan sayımı sırasında hesaplanan bir belirteçtir (78). Trombozun patofizyolojisinde de önemli yer tutar çünkü büyük trombositler metabolik ve enzimatik olarak küçük trombositlerden daha aktiftir. Büyük trombositler tromboksan A2, serotonin, b tromboglobulin, p selektin, glikoprotein IIIa gibi protrombotik maddeleri daha çok üretir (79, 80). Bu nedenle büyük trombositler küçük olanlara göre adezyona ve agregasyona daha yatkındır (81, 82). Yüksek MPV miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler iskemilerde kötü prognoz göstergesidir (83). Son yıllarda yapılan çalışmalarda VTE' de MPV düzeyi artmış olarak saptanmıştır. Özellikle risk faktörü olmayan PE li hastalarda MPV düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (84). Başka bir araştırmada, MPV' nin PE' de mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir (85).

h) Nötrofil lenfosit oranı (NLR)

Vücudumuzun immün sisteminde yer alan lökositler; granülosit ve lenfosit (agranulosit) olmak üzere ikiye ayrılır. Periferik kanda granülositlerin çoğunu nötrofiller oluşturmakta olup, lökositlerin %50-60'ını yine nötrofiller oluşturur (86).

Nötrofil/lenfosit oranı hemogramda hesaplanabilen basit, ucuz bir tetkik olup; enfeksiyon, inflamasyon durumunda artan bir parametredir. NLR genellikle sub-klinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (87-90). Son yıllarda yapılan çalışmalarda N/L oranını PE hastalarında daha yüksek bulunmuştur.

ı) Alt ekstremitte doppler ultrasonografisi

PE hastalarının pek çoğunda trombüs alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanmaktadır (91). PTE olduğu kanıtlanmış hastalarda derin ven trombozlarının %60 civarında proksimalde, %20 civarında ise distal venlerde yer aldığı ve bu olguların yaklaşık %50'sinin asemptomatik olduğu saptanmıştır. PE araştırılan hastaların alt ekstremitte dopplerinin pozitif saptanması ileri araştırma yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanması için yeterlidir (24).

DVT şüpheli vakalarda ilk yapılması gereken tetkik kompresyon USG' dir. Kompresyon ultrasonografisinin proksimal DVT için duyarlılığı %95, özgüllüğü ise %98 civarındadır (24).

USG si negatif saptanan PE şüphesi devam eden olgularda 7. ve 14. günlerde seri USG yapılmalıdır. Tedavi verilmeyen distal trombüsler proksimale doğru büyüyeceğinden en azından bir hafta sonra trombüsü yakalamak tanı şansını artırır (24).

i) Spiral BT anjiyografi

Kontrastlı spiral BT anjiyografi, pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmental düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Santral/lober trombüsleri %97, segmental trombüsleri %68 ve subsegmental trombüsleri %25 oranında gösterir. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BT'nin subsegment ve daha distalinde periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar (92). Tek kesitli BT'de subsegmental trombüs saptanma sıklığı %4,7 iken, çok kesitlide bu oran %9,4 olarak bulunmuştur (93).

Kontrastlı çekim için kreatinin değerlerine dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezliği olan ve kreatinin klirensi 50 mL/ dakika altındaki hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir. Kreatinin seviyesi 1,1 mg/dL'nin üzerinde olan hastalarda, BT çekilmeden 1 saat önce 3 mL/kg/saat ve işlemten sonra 6 saat boyunca, 1 mL/kg/saat serum fizyolojik verilmesi, kontrast ilişkili nefropati sıklığını azaltır. Ayrıca iki gün boyunca 2x600 mg/gün asetil sistein verilebilir (24).

j) Pulmoner anjiyografi

Klinik skorlaması yüksek tespit edilmiş ancak noninvaziv tanı yöntemleri ile PE saptanmayan olgularda endikedir. PE tanısında altın standart yöntemdir. Konvansiyonel anjiyografide mortalite oranı %0,5, majör morbidite oranı %1 civarındadır. Bu nedenle konvansiyonel anjiyografiden mümkün olduğunca kaçınılmaktadır (94). Özellikle trombolitik uygulanacak hastalarda kanama riskini artırır.

Kateter ve cerrahi embolektomi yapılacak vakalarda pulmoner anjiyografi yapılması trombüs yaygınlığını görülmesinde de fayda sağlar.

k) Akciğer sintigrafisi

Test teknesyum (Tc)-99m işaretli makroagregat albümin moleküllerinin pulmoner kapillerlerin küçük bölümlerine kadar ulaşmasına ve AC perfüzyonunun sintigrafik olarak değerlendirilmesi esasına dayanır. Daha önce yaygın olarak kullanılan akciğer sintigrafisi çok dedektörlü BT'lerin kullanılmaya başlanmasıyla kullanımı azalmıştır. Günümüzde daha çok BT çekilemeyen kontrast madde alerjisi olan, böbrek yetmezliği gelişen ve BT ile tanı konulamayan vakalarda kullanılır.

l) Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

MRG'de çekim için gereken zaman kısa zaman olup gadolinyum kullanılarak anjiyografik görüntüleme elde edilir. Trombüsün doğrudan görülmesini sağlar.

Bu teknik renal bozukluğu veya kontrast maddeye karşı allerji öyküsü olan hastalarda ve BT anjiyografiye alternatif olarak kullanılabilir.

İyonize radyasyon oluşturmaması nedeniyle gebelerde kullanılabilir. Manyetik rezonans, diğer tekniklerle görüntülemenin güç olacağı pelvis içi damarlardaki ve vena kava inferioradaki trombüslerin saptanması için yararlı olabilir.

m) Ekokardiyografi

Pulmoner tromboembolizm olgularının yaklaşık %30- 40'ında sağ ventrikül disfonksiyonu saptanır. EKO hem masif ve submasif embolide meydana gelen sağ kalp disfonksiyon bulgularını gösterir hemde masif emboli ile karışan aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde fayda sağlar. PE hastalarının ekokardiyografilerinde saptanacak değişiklikler;

Septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon

Sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi

Sağ atriyumda mobil trombüs

Pulmoner hipertansiyon varlığı

Patent foramen ovale varlığı

Ekokardiyografide diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının, $\geq 0,9$ olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (46). Transözefageal ekokardiyografi, sağ kalp ve özellikle sol ana pulmoner arter proksimalindeki büyük trombüsler ve tıkanmaları transtorasik ekokardiyografi'ye göre çok daha iyi gösterir (95,96). Ekokardiyografi, şok tablosu ile acil servise gelen, masif embolizmden kuşkulanan ancak BT çekilemeyen olgularda, yapılacak ilk inceleme olmalıdır (95).

2.1.7. Tanı yaklaşımı

PE tedavisinde antikoagulan kullanıldığı için ve bu tedavinin yüksek kanama riskine sebep olduğundan tanının kesin olarak konulması ya da dışlanması gerekir. PE tanısı içinde radyoloji, göğüs hastalıkları, kardiyoloji, nükleer tıp gibi birden fazla disipline ait hekimlerin ortak çalışmasını gerektiren bir yaklaşımla konur. Tanı

yaklaşımının esas amacı non invaziv yöntemlerin kullanılarak pahalı, ulaşılması ülkemiz şartları içinde zor olan, morbiditesi yüksek olan invaziv yöntemlere gereksinimi azaltmaktır. Bu nedenle klinik skorlama ile birlikte laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri kombine şekilde kullanılır. Hastanın tanısına giderken kullanılacak en iyi algoritma hastanın klinik durumuna, hekimin deneyimine ve eldeki imkanlara göre belirlenir.

a) Acile başvuran stabil hastalarda tanı algoritması

PE düşündürülen semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalardaki PE prevalansı yaklaşık %30 civarındadır (24).

Acile başvuran stabil hastalar 2 aşamada değerlendirilir.

1. Aşama

Klinik skorlama ile beraber d-dimer testi kullanılır. Klinik skorlaması düşük ve orta olan hastada d-dimer testine bakılır negatifse ileri tetkik ve görüntülemeye gerek kalmadan PE tanısı dışlanır. Klinik skorlaması yüksek olan hastada ikinci aşamaya geçilir.

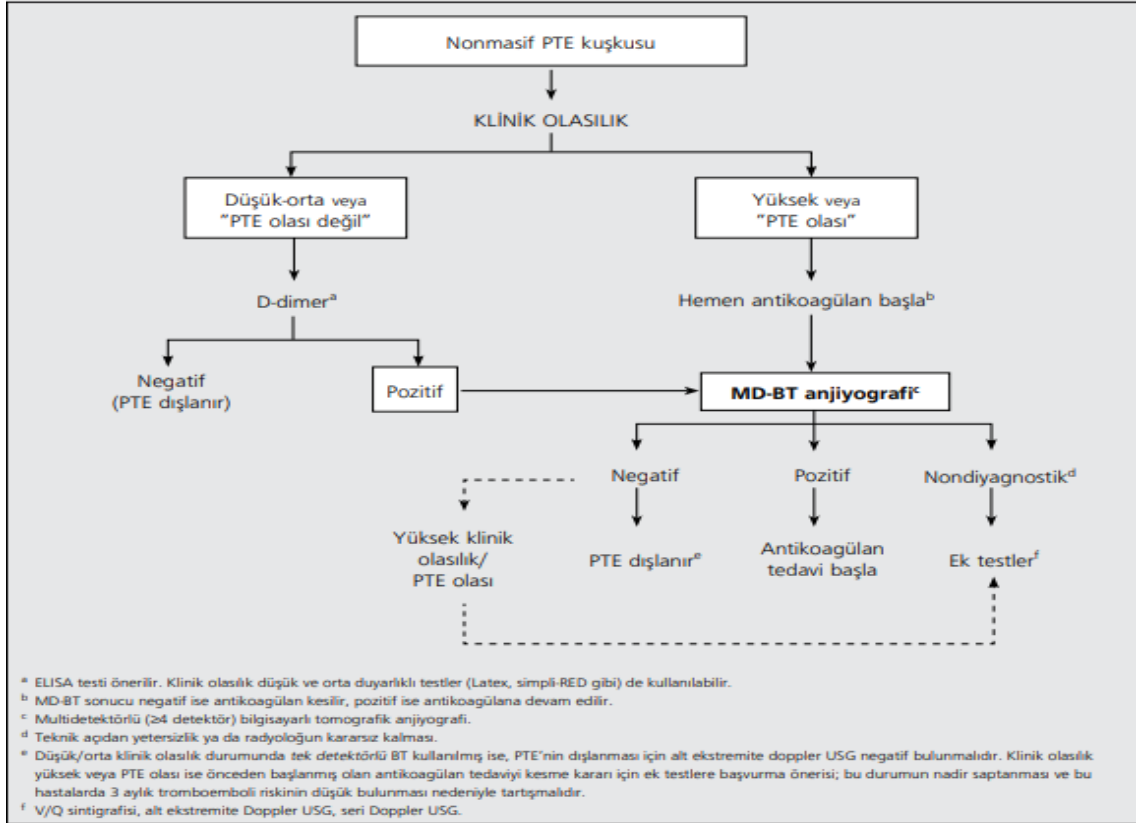
2. Aşama

Pulmoner emboli ilk aşamada dışlanamadığında, ya da hasta başlangıçta yüksek klinik olasılıklı ise, multidetektörlü bilgisayarlı tomografi (MD-BT) anjiyografi, V/Q sintigrafisi ve alt ekstremitte kompresyon USG gibi görüntüleme yöntemleri ile tanı doğrulanmalı ya da dışlanmalıdır.

1) MD-BT anjiyografi

Çok detektörlü BT, aynı durumdaki PTE kuşkulu hastalarda tek başına dışlama için yeterli olabilir. Tanı için en az bir segmental trombüs varlığı gösterilmelidir. Yüksek klinik olasılıklı hastalarda, MD-BT ile yanlış negatif sonuçlar bildirilmiştir (24). Ancak bu durumun nadir olması ve bu hastalarda 3 aylık tromboemboli riskinin düşük bulunması nedeniyle, klinik skorlaması yüksek olarak değerlendirilen hastalarda,

çok detektörlü BT anjiyografi normal bulunduğunda alternatif görüntüleme yöntemlerinin kullanılması konusu tartışmalıdır (24).



Şekil 1. Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda BT öncelikli tanısal yaklaşım.

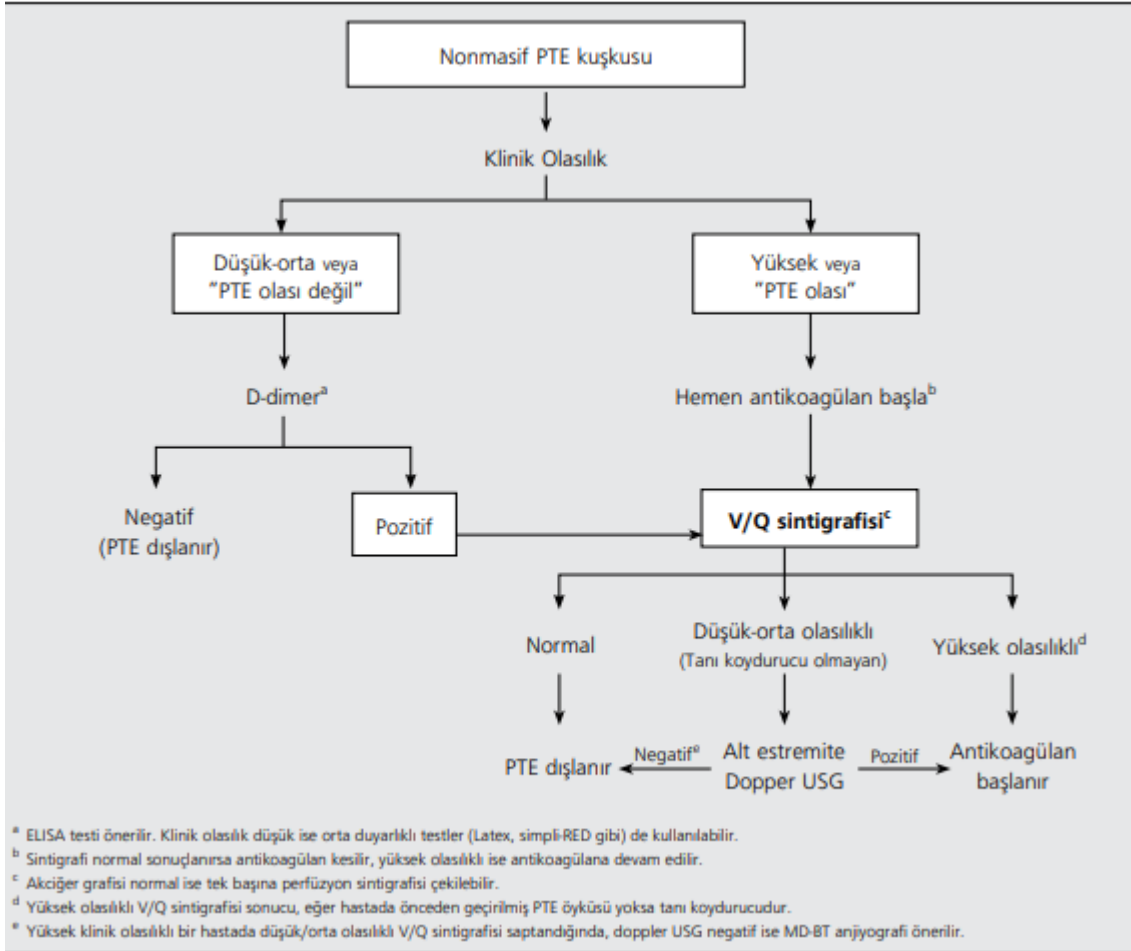
2) Alt ekstremitelerde doppler ultrasonografi

Pulmoner tromboembolizm olgularının yaklaşık %30- 50'sinde, alt ekstremitelerde kompresyon ultrasonografisi ile trombüs varlığı saptanmıştır (24). Özellikle renal yetersizlik, kontrast alerjisi ve gebelik gibi rölatif kontraindikasyonlar varlığında, MD-BT öncesi alt ekstremitelerde ultrasonografi incelemesi, antikoagülan tedavi başlanması için tanı koydurucu olabilir.

3) Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi

Bu aşamada, olarak bulunan merkezlerde, MD-BT anjiyografi yerine ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisi kullanılması bir seçenektir. Özellikle BT'ye göre daha az radyasyon riski taşınması nedeniyle, genç kadınlarda, meme kanseri riskini azaltmak amacıyla tercih edilebilir (97). Başlangıç incelemesinde akciğer grafisi normal

bulunan genç hastalarda, BT anjiyografi yerine V/Q sintigrafisi veya tek başına perfüzyon sintigrafisinin tanı değeri yüksektir (98).

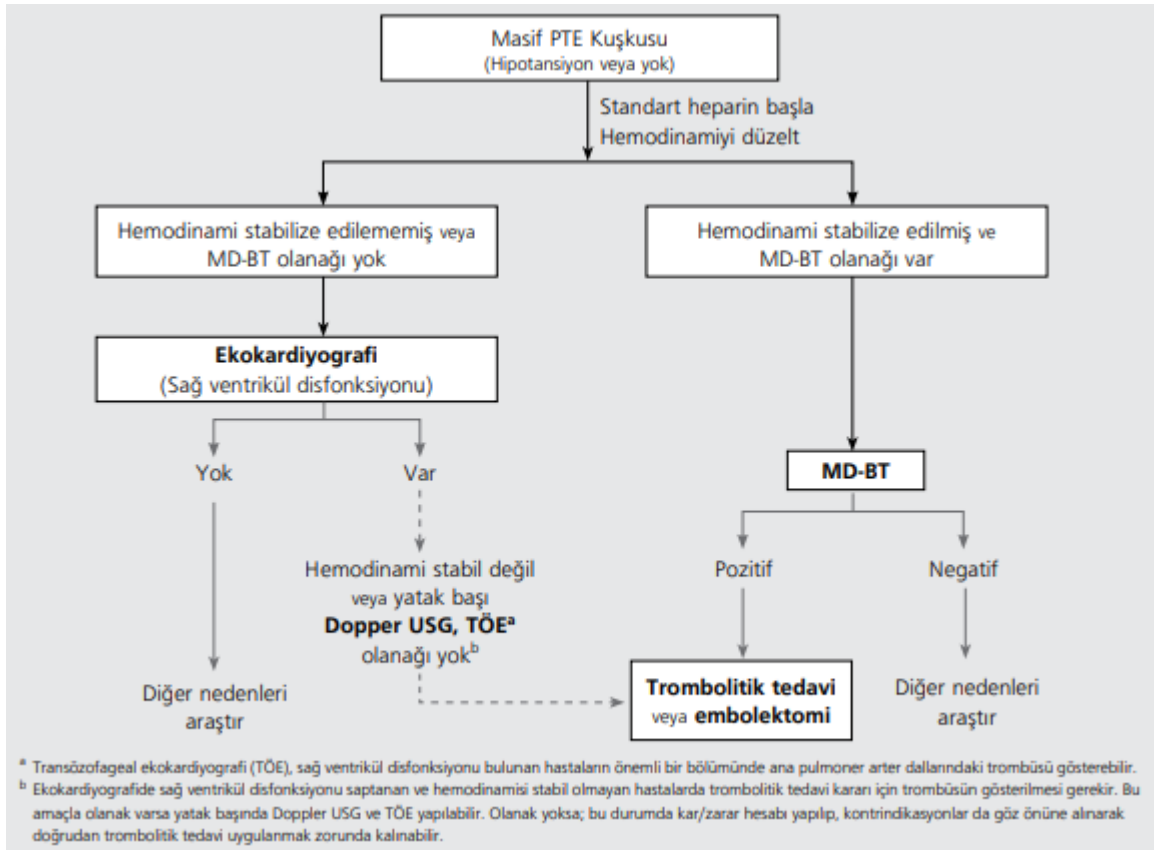


Şekil 2. Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda V/Q öncelikli tanısal yaklaşım.

b) Masif PTE düşünülen hastalarda tanı

Masif PTE olgularında ölümlerin %50'den fazlası, ilk 1 saat içinde gelişmektedir (24). Ani dispne, siyanoz, akut sağ kalp yetersizliği bulguları ve hipotansiyon gibi bulgularla masif PTE'den kuşkulanan durumlarda, kanama riski yüksek değilse derhal standart heparin ile antikoagülan tedaviye başlanmalıdır. Eğer hastanın hemodinamik durumu uygun ve olanak varsa bu aşamada MD-BT anjiyografi çekilmelidir. Klinik olarak masif PTE kuşkulu hastada MD-BT anjiyografide yaygın/büyük trombüs varlığı, trombolitik tedavi kararı için yeterli olacaktır. Buna karşılık 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. Bu inceleme ile bazen intrakardiyak trombüs gözlenebilir (24). Yatak başında alt ekstremitte doppler USG uygulanması ile trombotik olay kanıtlanabilir. Ultrasonografide pozitif sonuç alınması trombolitik tedaviye başlanmasını sağlar. Yatak başında uygulanabilen transözefageal ekokardiyografi, sağ ventrikül disfonksiyonu tanısı yanında patent duktus arteriosus, intrakardiyak ve ana pulmoner arterlere ilişkin trombüsleri, transtorasik ekokardiyografiden daha iyi görüntüleme olanağı sağlayabilir (24).



Şekil 3. Masif pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması.

2.1.8. Tedavi öncesi risk değerlendirme

PE tanısı alan hastaların masif, submasif non masif olarak ayrılması prognozu ve tedavi şeklini belirlememizi sağlar. Prognostik değerlendirmede çeşitli skorlamalar kullanılır bunlar 1 aylık erken mortalite, nüks ve major kanama gibi komplikasyonları ön görmemize yardımcı olur. Bunlardan en güncel olanı pulmoner embolizm şiddet

indeksidir (PESİ). Pulmoner embolizm şiddet indeksi skorlamasında sınıf I ve II, 30 günlük mortalite açısından düşük riskli, ayaktan tedavi edilebilecek olan hasta grubunu belirlemede %97 gibi yüksek negatif prediktif (öngörücü) değere sahiptir (99).

Ancak PESİ içerdiği parametrelerin çok fazla olması nedeniyle çok komplike olduğundan basitleştirilmiş pesi geliştirilmiş ve bu PESİ ile aynı etkinlikte bulunmuştur. PESİ ve sPESİ ile düşük ve orta riskli hastalar değerlendirilir hipotansiyon ve şok olan hastalar doğrudan yüksek riskli olarak kabul edilir ve bunlar için ileri risk değerlendirilmesi yapılmasına gerek yoktur.

PESİ sınıf I-II veya sPESİ=0 hesaplanan hastalar düşük riskli olarak, PESİ sınıf III-IV veya sPESİ ≥ 1 bulunan hastalar orta riskli olarak belirlenir. Orta riskli (submasif PTE'li) hastalar içinde sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak biyobelirteçleri pozitif olanlar, orta- 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 (100).

Tablo 6. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESİ).

Değişken	Orijinal PESİ skoru	Basitleştirilmiş PESİ skoru (sPESİ)
Yaş	Yaş/yıl	1 (Yaş>80)
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser öyküsü	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1*
Kr. akciğer hastalığı öyküsü	+10	
Nabız ≥ 110/dakika	+20	
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	+30	1
Solunum hızı ≥ 30 /dakika	+20	
Vücut ısısı <36°C	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
Arteriyel O₂ satürasyonu <%90	+20	1
*Kronik kardiyopulmoner hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)		
	PESİ	sPESİ
Düşük risk	Yüksek risk	Düşük risk: 0
Sınıf I: ≤ 65	Sınıf III: 86-105	Yüksek risk: ≥ 1
Sınıf II: 66-85	Sınıf IV: 106-125	
	Sınıf V: >125	

Tablo 7. Akut PTE’li hastalarda erken mortalite riskine göre sınıflama.

30 Günlük Mortalite Riski	Şok veya Hipotansiyon	PESI sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1 ^a	RV disfonksiyon bulguları ^b	Kardiyak belirteçler ^c
Yüksek	+	Gerekmez	+	Gerekmez
Yüksek	-	+	+	+
Orta				
Düşük	-	+	Birisi (+) veya ikisi de (-)	
Düşük	-	-	Değerlendirme gerekmez	
			Yapılmış ise ikisi de (-) ^d	

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

^b Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyon kriterlerinin (sağ ventrikül dilatasyonu ve/veya diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranı $>0,9$ veya 1; sağ ventrikül duvarında hipokinezi, triküspit jet regürjitasyon velositesinin artışı; veya bunların kombinasyonu) varlığı ya da MD-BT anjiyografide diyastol sonu RV/LV çap oranının $> 0,9$ veya 1 bulunması.

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

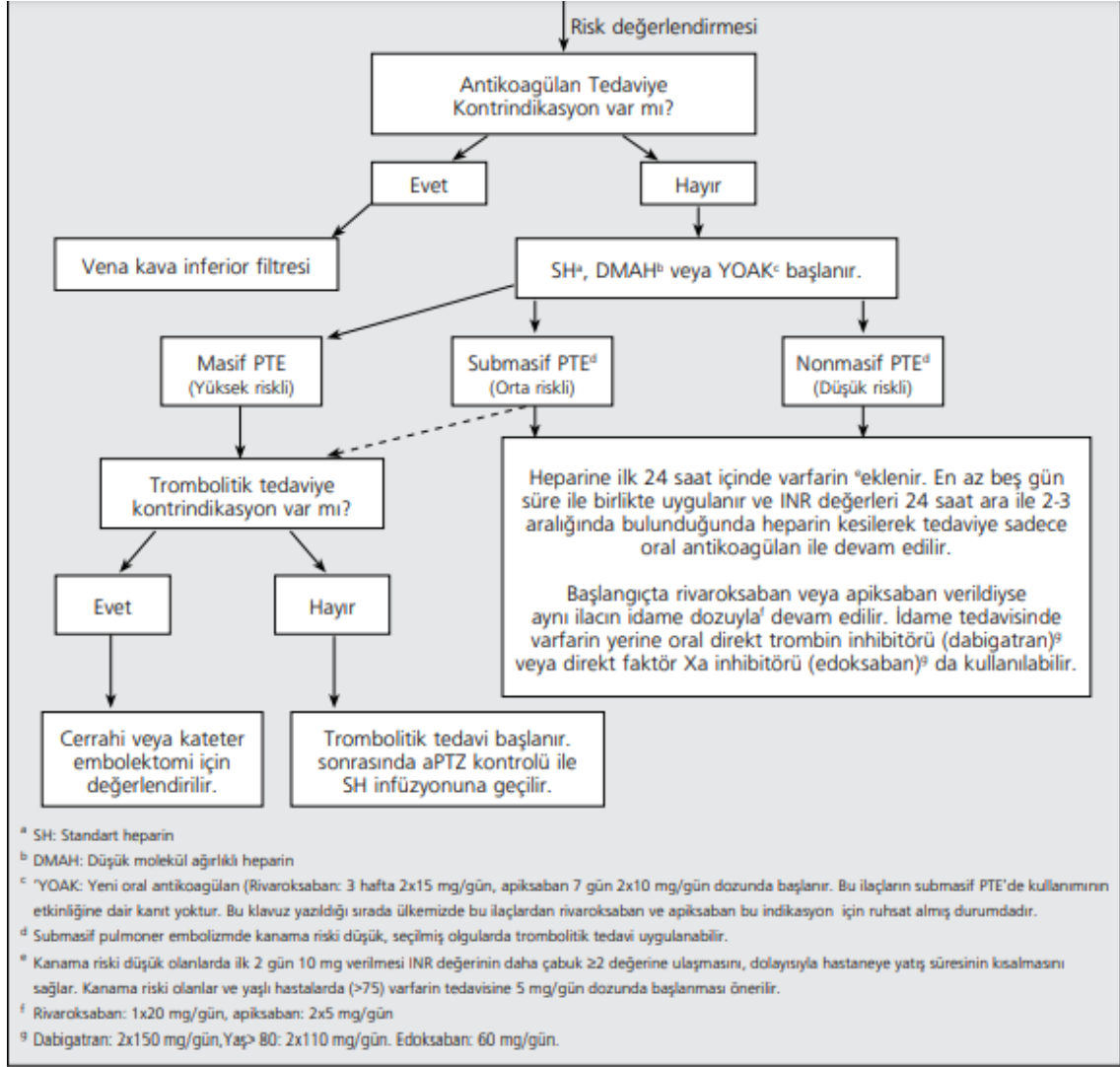
^d PESI: Sınıf I-II veya sPESI: 0 bulunduğu kardiyak biyomarker pozitifliği veya sağ ventrikül disfonksiyon bulgusu saptandığında bu hasta orta-düşük risk grubuna dahil edilmelidir.

2.1.9. Tedavi

PE ve DVT tanısı konulan her hastaya kontraendikasyon yoksa antikoagülasyon tedavisine başlanmalıdır. Antikoagülasyonlar unfraksiyone heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve yeni oral antikoagülanlar K vitamini antagonistleri, fondaparınuktur. Tedavi kararı alınan hastalar öncelikle kanama riski ve hastalığın ağırlık şiddeti yönünden değerlendirilir ve kesin kontraendikasyon olan durumlar varsa belirlenir (101).

Etyolojisi belli olan tromboz süreçlerinde cerrahi öykü vb. durumlarda antikoagülasyon tedavi 3-6 ay verilir (102).

a) PE tedavi yaklaşımı



Şekil 4. PE tedavi yaklaşımı.

1) Antikoagülan tedavisi

Antikoagülasyonlar olan trombozu çözmez yeni trombüslerin oluşmasını engellerler. Antikoagülan ilaçlar; standart (fraksiyone olmamış heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), parenteral direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid, K vitamini antagonistleri (KVA) ve yeni oral antikoagülanlardır (YOAK) (24).

Standart heparin etkisini antitrombin üzerinden gösterir. Heparin antitrombine bağlanır ve aktive faktör 9-10-11'i inhibe eder (103).

DMAH'ların standart heparine göre, FXa'yı 1000 kat daha fazla inhibe eder. DMAH'lar genellikle günde iki kez verilmekle birlikte günde tek doz uygulanan preparatları da mevcuttur (24).

Fondaparinux Pentasakkarit, FXa'nın sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz uygulanır (104).

K vitamini antagonisti K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin faktör 2-5-7-9 ve 10 sentezlerini inhibe ederek etki gösterirler. Heparinler ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye eklenmesi uygun olur (105).

Yeni geliştirilen oral antikoagülanlardan rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban direkt FXa üzerine, dabigatran ise trombin üzerine direkt/selektif olarak inhibitör etki gösterirler (106).

2) Trombolitik tedavi

Pulmoner tromboembolizm (PTE) olgularında trombüsü aktif olarak eriten trombolitik ilaçlar, pulmoner perfüzyonu, hemodinamik bozukluğu, gaz değişimini ve sağ ventrikül fonksiyonlarını hızla düzeltir. Trombolitik tedavi için ana endikasyon; kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun geliştiği (sistolik kan basıncı küçük 90 mmHg veya gözlem altında 15 dakika içinde arteriyel kan basıncının bazal değere göre ≥ 40 mmHg düşmesi) masif pulmoner embolizmdir.

Trombolitik tedavi ilk 48 saat içinde uygulandığında daha etkilidir. Etkinliği ilk 7 günden sonra belirgin olarak azalmaktadır. Semptomların başlangıcından itibaren 14 gün geçtikten sonra uygulanması önerilmez (24).

Masif PTE'nin tedavisinde kullanılan ve en iyi bilinen trombolitik ilaçlar; streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve rekombinan doku plazminojen aktivatörüdür.

Tablo 8. Trombolitik tedavinin kontraendikasyonları

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

3) Embolektomi

Embolektomi fibrinolitik ke durum olduğunda ya da fibrinolitik tedavi ile stabilleşmeyen genel durumu düzelmeyen hastalarda yapılması önerilir (107).

Takip sırasında hipotansiyon ve şok gelişme riski taşıyan, yüksek riskli submasif (orta-yüksek riskli) olgularda sistemik trombolitik tedavi ile kanama riski yüksek ise kurtarıcı reperfüzyon tedavisi için cerrahi veya kateter embolektomi seçeneği bir alternatiftir (24).

Sağ kalp boşluklarında trombüs saptandığında ve patent foramen ovale içinde görülen paradoksal emboli olgularında cerrahi embolektomi ilk tedavi seçeneğidir (24).

4) Vena kava inferior filtreleri

VCI filtreleri akut proksimal alt ekstremitte DVT veya PTE'li olgularda antikoagülan tedaviye kontraendikasyonun olması; tedavi altında kanama komplikasyonu ile karşılaşılması; ya da antikoagülan tedavi altında nüks gelişmesidir (24).

Filtre takılacak hastalarda DVT'nin yeri bilinmelidir. Eğer trombüs renal venler, kalp odacıkları ya da üst ekstremitte venlerinden kaynaklanıyorsa, vena kava inferiora takılacak filtrenin yararı olmayacaktır. Hasta heparin tedavisi altında ise SH işleminden dört saat önce, DMAH ise en az 12 saat önce kesilmelidir (24).

5) Destekleyici tedavi

Destekleyici tedavinin temel yapı taşları şu şekilde sıralanabilir;

- Kompresyon çorapları
- Aktivite
- Erken yürüyüş
- Gerekli durumlarda kardiyovasküler sisteme farmakolojik destek (örn: dopamin, dobutamin vb.)
- Uygun i.v. sıvı tedavisi
- Aktive protein C

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Fakültemiz Etik Kurul Başkanlığından onay alındıktan sonra 1 Haziran 2017-1 Haziran 2019 tarihlerinde hastanemize başvuran ve başvurusu sonrası çekilen kontrastlı toraks bt ilk kez pulmoner emboli tanısı alan 190 akut emboli hastası 35 kronik emboli hastası ve 50 embolisi olmayan gönüllü hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

a) Yaş \geq 16

b) Akut emboli için daha önce hastanın emboli tanısı almamış olması ve kronik emboli için ise daha önce emboli tanısı alıp 2. kez emboli geçiren grup

Çalışmanın dışlanma kriterleri:

a) Yaş<16

b) İdiyopatik trombositopenik purpura, trombotik trombositopenik purpura ve esansiyel trombositoz tanısı olanlar

d) Trombosit yapısı ve fonksiyon bozukluğuna yol açan ilaç kullanım öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı

Hastaların yaşı, cinsiyeti, nabız sayısı, hemogram (htc, mpw, nötrofil lenfosit oranları), d-dimer, alt ekstremite venoz doppler, kontrastlı toraks bt, eko sonuçları, vte etyolojisi (immobilizasyon, derin ven trombozu, genetik, idiyopatik, malignite, operasyon ve altta yatan vaskulitler) ve sonuç bakımından (sağ, exitus) olarak araştırıldı. Hastalar akut emboli, kronik emboli ve kontrol grubu olarak 3 gruba ayrıldı yapılan alt grup çalışmalarında sağ kalanlar ve ölenler olarak 2'ye ayrıldı. Sağ kalanlar ve ölenler arasında mortalite üzerinde etkili olabileceği düşünülen parametreler karşılaştırıldı.

3.1. İstatistik Analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Tek yönlü Varyans analizi yapılmıştır. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver:13) istatistik paket programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 225 emboli hastası ve 50 sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Emboli hastalarımız daha sonra 190 akut emboli 35 kronik emboli olmak üzere iki gruba ayrıldı.

190 akut emboli hastasının 114'ü (%60) kadın, 76'sı (%40) erkek, kronik emboli grubunun 19'u (%54.3) kadın, 16'sı (%45.7) erkek, kontrol grubunun 22'si (%44) kadın, 28'i (%56) erkekti (Tablo 9).

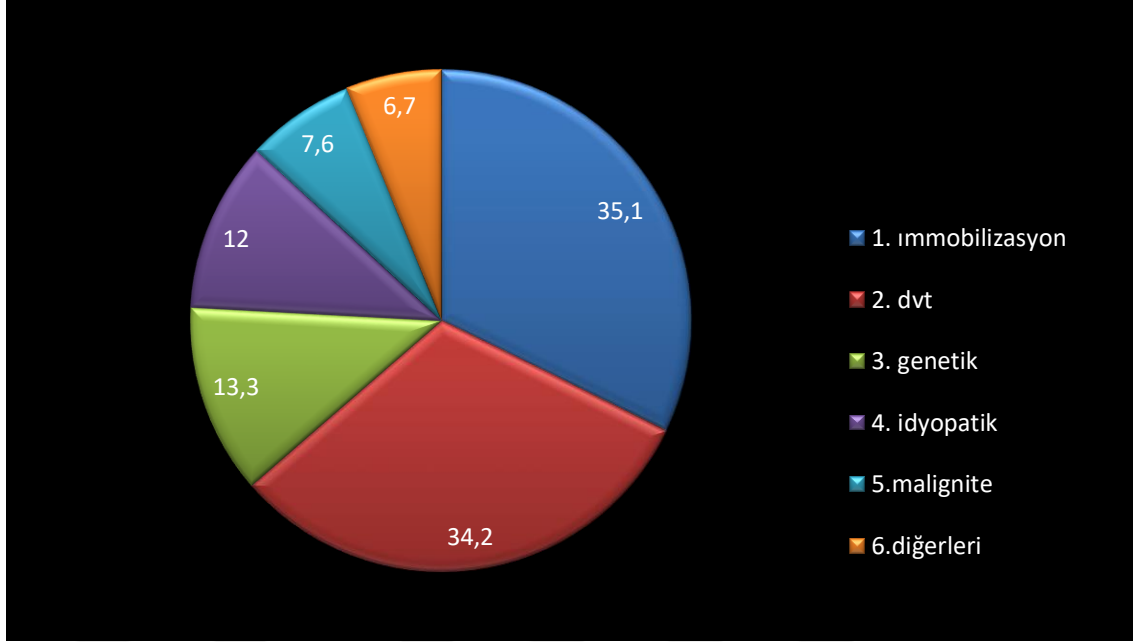
Tablo 9. Cinsiyete göre emboli görülme oranları.

Akut emboli grubu	Kronik emboli	Kontrol grubu
%60 n:114 kadın	%54.3 n:19 kadın	%44 n:22 kadın
%40 n:76 erkek	erkek%45.7 n:16	erkek%56 n:28

Akut emboli grubunun yaş ortalaması 63 ± 18 kronik emboli grubununun yaş ortalaması 60 ± 16 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 46 ± 14 olarak değerlendirildi.

Alt gruplara baktığımızda akut emboli grubunda sağ kalanların yaş ortalaması 62 ± 15 ölenlerde 70 ± 10 , kronik emboli grubunda yaşayanların yaş ortalaması 60 ± 15 ölenlerde 67 ± 16 olarak saptandı.

Çalışma gruplarımızı VTE'ye neden olan risk faktörlerine göre ayırdığımızda 225 emboli hastasınının 25'i (%13.2) immobilizasyon, 77'si (%34.2) DVT'si olanlar, 12'si (%5,3) genetik nedenler, 79'u (%35,1) idyopatik nedenler, 17'si (%7,6) malign hastalıklar, 15'i (%6,7) diğer nedenler oluşturmaktaydı (Şekil 5).



Şekil 5. Altta yatan risk faktörleri.

Akut emboli grubunda yapılan alt ekstremité venöz dopplerde 78 hastada tromboz saptandı 112 hastada saptanmadı. Kronik emboli grubunda 19 hastada dopplerde tromboz saptanmış 16 hastada ise saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Embolide dopplerde trombüs görülme oranları.

	Akut emboli	Kronik emboli
Trombüs var	78(41,1%)	19(54,3%)
Trombüs yok	112(58,9%)	16(45,7%)

Hastalarımızı emboli lokalizasyonu açısından incelediğimizde; Akut emboli hastalarının 73'ünde ana pulmoner arterlerde 117'sinde segment ve subsegment dallarda, kronik tromboemboli hastalarının 18'inde ana pulmoner arterlerde 17'sinde ise segment ve subsegment dallarda trombüs mevcuttu (Tablo 11).

Tablo 11. Embolide ana pulmoner arterlerde trombüs görülme oranları.

Gruplar	Ana Pulmoner Arterde Trombüs	Segment ve Subsegment Dallarda Trombüs
Akut Emboli	73 (%38.4)	117 (%61.6)
Kronik Emboli	18 (%51.4)	17 (%48.6)

Gruplar arasında emboli sırasında yapılan ekoda akut emboli grubunda sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB) değerinin ortalaması 32 olarak değerlendirilirken kronik

emboli grubunda SPAB ortalaması 66 olarak gelmiş ve kronik emboli grubunda anlamlı olarak yüksek değerlendirilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Embolide pulmoner arter basınçlarının akut ve kronik embolide ortalamaları.

EKO	pab	Sta.sapma	p
Akut emboli	32	21	,001
Kro.emboli	66	20	

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada hastane mortalitesine baktığımızda akut emboli grubunda 14 kişi hayatını kaybederken kronik emboli grubunda ise 2 kişi hayatını kaybetmiştir (Tablo 13).

Bu rakamlara baktığımızda mortalite ile MPV ve NLR arasında ilişki saptanmadı.

Tablo 13. 2 yılda akut ve kronik embolide ölen hastaların sayıları.

Gruplar	Sağ Kalanlar	Ölenler
Akut Emboli	174	14
Kronik Emboli	33	2

Akut emboli grubunda MPV $8,5\pm 1,1$, kronik emboli grubunda $8,6\pm 0,9$ ve kontrol grubunda $8,3\pm 0,8$ olarak değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,809).

NLR'ye bakıldığında akut emboli grubunda $7,8\pm 10,3$ kronik embolide $3,3\pm 2,4$ kontrol grubunda $2,14\pm 1,5$ olarak kaydedildi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,00). Bu anlamlı farklılık bize NLR oranının tanıda kullanılabilir mi sorusunu akla getirmektedir. Yine çalışmamızda 225 emboli hastası yaşayan (199) ve ölenler(14) olmak üzere 2 subgruba ayrıldı (2 Kişi PE dışındaki sebeplerden öldüğü öğrenildi). Yaşayan grupta NLR 6,6 olarak değerlendirilirken ölen hastalarda 12.4 olarak değerlendirildi istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,02).

2 yıl içerisinde Kronik tromboemboliye bağlı pulmoner hipertansiyon (KTEPH) hastalarından 2 kişi ölümlerine akut emboli grubundan 12 kişi öldü ve 2 kişinin farklı sebeplerden öldüğü öğrenildi. MPV'nin mortaliteyle ilişkisi saptanmazken NLR mortalite ile ilişkili olduğu görüldü.

5. TARTIŞMA

Pulmoner emboli (PE), yaygın görülen ve ciddi ölüm potansiyeli olan bir hastalıktır. Tedavi edilmeyen vakalarda ölüm %30 civarında görülürken tedaviyle bu oran % 3 civarına düşmektedir. Tanıya yönelik tetkiklerin ilerlemesine rağmen pulmoner embolinin tanısı koymak zor ve zaman alıcıdır. Bu nedenle halen yeni araştırmalar yapılmakta ve ek tanı testleri aranmaktadır. PE'nin spesifik bir kliniğinin ve parametresinin bulunmayışı PE tanısını doğrulamak için hekimleri klinik, laboratuvar ve görüntüleme sentezine zorunlu bırakmaktadır. Çalışmamızda emboli hastalarında MPV ve Nötrofil/Lenfosit oranının mortalite üzerine etkisini, bu değerlerin emboli tayininde kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirdik.

Stein (107) ve Park.'ın (108) yaptıkları çalışmada PE sıklığının yaşla ilişkili olarak doğrusal arttığı ve 50 yaşın üzerindeki kadınlarda daha sık görüldüğü saptanmıştır. Choi WH ve arkadaşlarının çalışmasında 90 hasta yer almakta ve bunların, 37'si (%41,1) erkek, 53'ü (%58,9) kadın idi (109). Bizde çalışmamızda da rakamlarımızı buna benzer olarak almaya çalıştık.

Türkiye'de yapılan çalışmalardan Mehmet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 168 erkek, 191 kadın hasta üzerinde çalışılmış. Sağ kalanlarda 62 ± 16 , ölenlerde 73 ± 10 ortalama yaş tespit edilmiş (110). Bu çalışmada hem sağ kalanlarda hem de ölenlerde yaş ortalaması bizim çalışmamızdaki değerlerden yüksek olmasına rağmen her iki çalışmada da kadınların sayılarının erkeklerden yüksek olması ve mortaliteyle seyredenlerin yaş ortalamasının sağ kalanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunması benzer çıkmıştır. Çalışmamızda 190 akut emboli hastasının 114'ü (%60) kadın, 76'sı (%40) erkek, kronik emboli grubunun 19'u (%54.3) kadın, 16 'sı (%45.7) erkek, kontrol grubunun 22'si (%44) kadın, 28'i (%56) erkekti. Akut emboli grubunun yaş ortalaması 63 ± 18 kronik emboli grubununun yaş ortalaması 60 ± 16 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 46 ± 14 olarak değerlendirildi. Alt gruplara baktığımızda akut emboli grubunda sağ kalanların yaş ortalaması 62 ± 15 ölenlerde 70 ± 10 , kronik emboli grubunda yaşayanların yaş ortalaması 60 ± 15 ölenlerde 67 ± 16 olarak saptandı.

Umut ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PE tanılı hastaların %44.7'si (n=119) erkek, %55.3'ü (n=147) kadın bulunmuş. Sağ kalanlar ve ölenlerde yaş ortalaması sırasıyla 64.7 ± 14.5 ve 66.9 ± 9.0 tespit edilmiş (111). Bu çalışmada sağ kalanların yaş ortalaması bizim çalışmamıza göre daha yüksekken ölenlerin yaş ortalaması daha düşüktü.

Duru ve arkadaşlarının yapmış olduğu özgün bir araştırmada 205 PE tanılı olgunun retrospektif tarama sonuçlarına göre, hastalar ile ilgili risk faktörleri arasında öne çıkanlar; ileri yaş (%42), DVT (%30.7) ve 3 günden fazla yatak istirahati (%26.3) olarak belirlenmiştir (112). Atikcan ve arkadaşlarının yaptığı 42 PTE hastalık çalışmada en sık risk faktörleri DVT (%39), abdominal cerrahi (%23.1), immobilizasyon (%15.4) bulunmuş (113). Bizim çalışmamızda ise 225 emboli hastasının 25'i (%13.2) immobilizasyon 77'ü (%34.2) DVT 'si olanlar, 12 (%5,3) genetik nedenler, 79'u (%35,1) idyopatik nedenler, 17'si (%7,6) malign hastalıklar, 15'i (%6,7) diğer nedenler oluşturmaktaydı. Çalışmamızda immobilizasyon ve DVT oranları literatür ile uyumluken genetik faktörler literatürden daha fazla oranda görüldü. Bunun nedeni kliniğimizde rutin olarak trombofili bakılmasından olabilir. Birçok hastanede şartlar uygun olmadığı için bu tetkikler rutin olarak yapılmamaktadır.

Ortalama trombosit hacminin (MPV) morfolojik değişikliklerinin trombosit aktivitesi üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Vagdatli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında platelet aktivasyonu saptanan gruplarda MPV düzeyinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Varol ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada, PE tanısı alan hastalarla kontrol gurubu arasında MPV' yi karşılaştırmış, PE 37 MPV'yi anlamlı yüksek bulmuşlardır ($9.6 \pm 1.0 \text{ fL}$, $8.1 \pm 0.8 \text{ fL}$, $p < 0.001$) (114). Hilal ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, PE ve kontrol grubu arasında MPV düzeyini karşılaştırmışlar ancak anlamlı farklılık saptamamışlardır ($8.0 \pm 1.1 \text{ fL}$, $7.9 \pm 0.59 \text{ fL}$, $p = 0.22$) (115). Bu çalışma bizim çalışmamızı desteklemektedir. Bizim çalışmamızda emboli grubunda MPV $8,5 \pm 1,04$ olarak değerlendirilirken kontrol grubunda MPV $8,3 \pm 0,8$ olarak değerlendirildi ve anlamlı farklılık yoktu ($p:0,459$). Aynı şekilde Kostrubiec ve arkadaşları PE ve kontrol grubu arasında MPV' yi karşılaştırmış ve anlamlı farklılık saptamamışlardır ($10.0 \pm 1.2 \text{ fL}$, $10.1 \pm 0.8 \text{ fL}$) (116). Tromso çalışmasında MPV, PE'li hastalarda 30 gün mortalitesi ve 7 gün mortalitesinin önemli

bir belirteci olarak ve PE şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (117)). Yardan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada düşük MPV düzeylerinin, düşük mortalite riskini gösterdiği öne sürülmüştür. Literatürde PE'de MPV ile yapılmış, mortalite ve sağkalım ile ilişkili bir takım çalışmalar da mevcuttur. Selimoğlu Şen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, PE'li olgularda yaşayan ve ölen hastaların MPV'si karşılaştırılmış; yaşayan hastalarda MPV değeri ortalaması $7,85 \pm 1,40$ fL, ölenlerde $9,08 \pm 1,61$ fL olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p= 0,01$) (118). Hilal E. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da benzer şekilde ölen ve yaşayan hastalar karşılaştırılmış ve ölen hastaların MPV değeri yaşayanlarınkine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (8.6 ± 1.1 vs $7.9 \pm 1,1$ fL $p=0,02$) (119). Bizim çalışmamızda yaşayan hastalarda MPV değeri ortalaması $8,5 \pm 1,1$ fL ölen hastalarda $8,4 \pm 1,2$ fL olarak değerlendirilmiş olarak istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p:0.104$). Çalışmada PE dışındaki nedenlerden hayatlarını kaybedenleri çalışma dışına aldık. Bu nedenle ölen hasta sayısının az olması çalışmamızın bir dezavantajı sayılabilir. Benzer çalışmalarda da vaka sayısının yetersiz olması, tanı alan hastaların mortalite verilerine ulaşılamaması ya da farklı nedenlerle olan ölümler bu konunun araştırılmasında kısıtlayıcı olabilir. Bu sorunlar giderilerek yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardı.

Soylu ve arkadaşları yüksek N/L değeri akut PE hastalarında 5.7 üzerinde bir NLR değeri 10,8 kat daha yüksek ölüm oranı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (120). Kayra ve arkadaşları PE hastalarında artmış N/L ve prognoz arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Hastaneye başvuru anında N/L PE 30 günlük mortalite belirleyicisi olabileceğini gösterdi. (121) N/L akut pulmoner emboli hastalarında hastalığın ciddiyeti ve prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Duman A. ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada 42 APE tanılı hasta 30 sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmış. NLR kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş. ($8,07$ vs $4,34$ $p=0,00$)(122)

Çalışmamızda 225 emboli hastasıyla 50 sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubunda NLR kıyaslandı istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($7,8$ vs $2,1$ $p:0,00$)

Yine çalışmamızda 225 emboli hastası yaşayan(199) ve ölenler(14) olmak üzere 2 subgruba ayrıldı(2 Kişi PE dışındaki sebeplerden öldüğü öğrenildi). Yaşayan grupta

NLR 6,6 olarak değerlendirilirken ölen hastalarda 12.4 olarak değerlendirildi istatistiksel olarak anlamlıydı(p:0,02).

Son çalışmalar göstermektedir ki NLR çeşitli kardiovasküler hastalıklarda artmaktadır (123-125). Nötrofil sayısında artış, lenfosit sayısında azalma akut koronersendrom ve dekompanse kalp yetmezliği gibi hastalıklarda sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile oluşan kortizol yüksekliğine bağlı olabilir. APE’de yine sempatik sinir sisteminin aktive olduğu ani başlangıçlı, patogenezinde inflamasyonun yer aldığı bir hastalıktır. Pulmoner arter damar duvarında inflamasyon nedeniyle kemokinler, sitokinler ve hücrelerde artış mevcuttur. Yine sitokinlere bağlı hastalarda NLR değerinin arttığı düşünülmektedir.

Wouter ve arkadaşlarının yaptığı 487 olguluk çalışmada pulmoner trunkusta %7.7, sağ ve sol pulmoner arterlerde %14.6, lobar arterlerde %28.5, segmenter arterlerde %26.9 ve subsegmenter arterlerde %22.3 oranında emboli saptamışlardır (126). Oser ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada emboli lokalizasyonu segmenter ve daha geniş arterlerde %58, subsegmenter ve daha küçük arterlerde %42 bulunmuştur (127). Duru ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada pulmoner trunkusta 5 hastada (%2.4), sağ ve sol ana pulmoner arterde 25 (%12.3), sağ ve sol lobar arterde 117 (%57), her iki pulmoner arterde segmenter düzeyde 32 (%15.6), subsegmenter düzeyde 26 (%12.7) hastada emboli saptandı. En sık görülen arter ise sağ alt lobar arterdi (%32.1) (128).Şen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gruplandırmada hastalar en proksimaldeki emboli lokalizasyonuna göre ikiye ayrılmış. Birinci grup ana pulmoner arterlerdeki trombüs 53 (%30.8) ve ikinci grup ana pulmoner arter dışındaki diğer lokalizasyonlardaki trombüs 119 (%69.2) olarak tespit edilmiştir (129). Biz çalışmamızda ana ve segment+subsegment pulmoner arterlerdeki trombüs yüzdelerine baktık. Tüm emboli hastalarının %39.9 ana pulmoner arterlerde %60.9 ise segment dallarda trombus mevcuttu, çalışmamız literatür ile uyumluydu.

Akut PE’de sağ kalp yükü artar. Ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) ve kardiyak indeks parametrelerinde değişimler olur (130). Pulmoner arter basıncının aniden yükselmesi RV ard yükünü artırır. Bu yük RV duvar basıncını artırır, sonunda RV dilatasyonu ve disfonksiyonu olur. Dilate olan RV, interventriküler septumu sol tarafa doğru iter. Bu durum sol ventrikülün (LV) doluşunu güçleştirir. Ayrıca, RV

kasılma kusuru RV debisinin azalmasına neden olur. Bundan dolayı LV ön yükü azalır. Sağ ventrikül genişledikçe sağ atriya dökülen koroner venöz basınç artar, LV diyastolik genişlemesi ise zorlaşır (131). Masif PE sonrası RV duvarının oksijen ihtiyacındaki artma iskemi ile sonuçlanır. Eğer perfüzyon sağlanamaz ise RV infarktüsü sonunda şok ve ölüm görülebilir.

Akut RV disfonksiyonu, akut PTE’de prognozu belirleyen en önemli faktördür. Kasper ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada başvuru sırasında RV disfonksiyonu olan hastalarda olmayanlara oranla hastane içi ve bir yıllık mortalitenin belirgin şekilde fazla olduğunu göstermişlerdir (%12.6-%0.9) (132). Ribiero ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada RV disfonksiyonunun mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve PE olan hastalarda RV hacminin belirgin şekilde arttığını, kalbin toplam hacminin değişmediğini, LV hacminin daraldığını bildirmişlerdir (133).

Çalışmamızda ölen hastalarda SPAB değerlerinin yaşayan hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüş ve literatür ile uyumlu bulunmuştur.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızın sonucunda trombüs yükünü yansıtan SPAB ile mortalite arasında ilişki saptandı. Ortalama trombosit hacminin emboli hastalarında ne tanıda ne de mortalite üzerinde etkili olmadığı görüldü. Bunun yanında NLR'nin ölen ve yaşayan hastalarda istatistiksel olarak farklı bulunmuş ölen hastalarda daha yüksek olarak değerlendirilmiştir. Emboli hastalarıyla kontrol grubunun NLR kıyaslandığında emboli hastalarında daha yüksek olarak görülmüş olup bu da NLR'nin tanıda kullanılabilir mi sorusunu akla getirmektedir. Literatürde de bu değerlerin mortalite ile ilişkili olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur. MPV'nin mortalite üzerine etkisini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:564-7.
2. Liang QC, Jin D, Li Y, Wang RT. Mean platelet volume and platelet distribution width in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Platelets* 2014; 25(6), 433-8.
3. Steiropoulos P, Papanas N, Nena E *et al.* Mean platelet volume and platelet distribution width in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of comorbidities. *Angiology* 2013; 64(7), 535-9. 42.
4. Chung T, Connor D, Joseph J, et al. Platelet activation in acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2007;5:918-24.
5. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Trombosit fonksiyonunun bir belirleyicisi olarak trombosit büyüklüğü. *J Lab Clin Med.* 1983; 101 (2): 205-213. [[PubMed](#)] [[Google Akademik](#)].
6. Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Rushin CA, Valeri CR. Boyuta bağlı trombosit alt popülasyonları: trombosit hacminin ultrastrüktür, enzimatik aktivite ve fonksiyonla ilişkisi. *Br J Haematol.* 1982; 50 (3): 509-519. [[PubMed](#)] [[Google Akademik](#)].
7. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 2004; 18(3): 173-6.
8. Park Y, Schoene N, Haris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets.* 2002; 13 (5-6): 301-306.
9. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Ortalama trombosit hacmi: tromboz ve inflamasyon arasında bir bağlantı mı? *Curr Pharm Des.* 2011; 17 (1): 47-58. [[PubMed](#)] [[Google Akademik](#)].
10. Uçar H, Gür M, Koyunsever NY, vd. Ortalama trombosit hacmi stabil koroner arter hastalığında bağımsız olarak böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. *Trombositler.* 2014; 25 (4): 274-278. [[PubMed](#)] [[Google Akademik](#)].
11. Kılıçlı-Camur N, Demirtunç R, Konuralp C, Eskiser A, Başaran Y. Trombosit hacminin akut miyokard infarktüsü için öngörücü bir belirteç olabileceği anlamına mı geliyor? *Med Sci Monit.* 2005; 11 (8): CR387-CR392. [[PubMed](#)] [[Google Akademik](#)].
12. Gunay E, Ulasli SS, Kacar E, Halici B, Unlu E, Tunay K, et al. Can platelet indices predict obstruction level of pulmonary vascular bed in patients with acute pulmonary embolism. *Clin Respir J* 2013; 8(1):33-40.
13. Furman MI, Gore JM, Anderson FA, vd. Akut koroner sendromlu hastalarda yüksek lökosit sayısı ve advers hastane olayları: Global Akut Koroner Olaylar Kayıt Defteri'nden (GRACE) *Am Heart J.* 2004; 147: 42-8. [[PubMed](#)] [[Google Akademik](#)].
14. Engström G, Melander O, Hedblad B. Lökosit sayısı ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış sıklığı. *Circ Heart Fail.* 2009; 2: 217-22. [[PubMed](#)] [[Google Akademik](#)].
15. Gül M, Uyarel H, Ergelen M, et al. ST yükselmesiz miyokard infarktüsünün ve dengesiz anjina pektorisin klinik sonuçlarında nötrofilin lenfosit oranının tahmin edici değeri: 3 yıllık bir takip. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014; 20: 378-84. [[PubMed](#)] [[Google Akademik](#)].

16. Kaya MG, Akpek M, Lam YY, vd. Primer koroner girişim geçiren ST yükselmeli miyokard infarktüsülü hastalarda nötrofil / lenfosit oranının prognostik değeri: prospektif, çok merkezli bir çalışma. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 1.
17. Soylu K, Yüksel S, Gülel O, vd. Primer perkütan koroner girişim yapılan hastalarda koroner akımın nötrofil / lenfosit oranı ile ilişkisi. *J Thorac Dis.* 2013; 5: 258-64.
18. Balta S, Unlu M, Arslan Z, Demirkol S. Mide kanseri prognozunda nötrofil lenfosit oranı. *J Gastrik Kanser.* 2013; 13: 196-7.
19. Kaya A, Kurt M, Tanboğa İH. Nötrofil lenfosit oranı, primer perkütan koroner girişim geçiren hastalarda kontrast kaynaklı nefropatiyi öngörür. *Anjioloji.* 2014; 65: 59.
20. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, vd. Nötrofilin lenfosit oranının akut dekompanse kalp yetmezliğinde uzun dönem sonuçları öngörmede faydası. *J Cardiol.* 2011; 107: 433-8.
21. Yıldız A, Kaya H, Ertuş F, vd. Nötrofil / lenfosit oranı ile pulmoner arter hipertansiyonu arasındaki ilişki. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2013; 41: 604-9
22. GJ, Tapson VF. Nat Prevention of venous thromboembolism in medical patients and outpatients. *Rev Cardiol.* 2009;6:356-63.
23. Stein, P.D., F. Kayali, and R.E. Olson, *Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998.* The American journal of cardiology, 2004. **93**(9): p. 1197-1199.
24. Tromboembolizm, p., *Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu.*
25. Özsu, S., T. Özlü, and Y. Bülbül, *Ulusal verilerle pulmoner tromboemboli.* *Tüberküloz ve Toraks Dergisi,* 2009. **57**(4): p. 466.
26. Torbicki, A., et al., *Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC).* *European heart journal,* 2008. **29**(18): p. 2276-2315.
27. In: Metintaş M, e., *Venöz Trombus ve Pulmoner Tromboemboli Epidemiyolojisi.* 2001: p. p. 3- 20.
28. Levent, E., *Pulmoner Tromboembolizm Özel Sayısı.* Ed. Numan Numanoglu. *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları.* **1**(3).
29. Hyers TM. Venous Thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1-14.
30. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000;21:1301-36.
31. Dalen JE. Pulmonary Embolism: What have we learned since Virchow? *Natural History, pathophysiology, and diagnosis.* *Chest* 2002;122:1440-56.
32. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2005;3:1187-94.
33. Darze ES, Latado AL, Guimaraes AG, et al. Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest* 2005;128:2576-80.
34. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness. *Arch Intern Med* 2004;164:963-8.

35. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective case-control study. *J Clin Epidemiol* 2001;54:810-6.
36. Erelel M, Cuhadaroglu C, Ece T, Arseven O. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002;96:515-8.
37. Akgun M, Meral M, Onbas O, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with COPD exacerbation with or without venous thromboembolism. *Respiration* 2006;73:428-33.
38. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007;62:121-5.
39. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006;144:390-6.
40. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *Chest* 2005;128:3568-71.
41. Stuijver DJF, Zaane B, Feelders RA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: A multicenter cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3525-32.
42. Lin HC, Yang LY, Kang JH. Increased risk of pulmonary embolism among patients with hyperthyroidism: 5 year follow up study. *J Thromb Haemost* 2010;8:2176-81. 4 Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu – 2015.
43. Bakhtawar KM, Cansevoort RT, Veeger NJCM, et al. Microalbuminuria and risk of venous thromboembolism. *JAMA* 2009;301:1790-7.
44. Christensen S, Farkas DK, Pedersen L, et al. Multiple sclerosis and risk of venous thromboembolism: A population based cohort study. *Neuroepidemiology* 2012;38:76-83.
45. Seoyoung CK, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Research* 2013;65:1600-7.
46. Choi HK, Rho YH, Zhu Y, et al. The risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: UK population-based outpatient cohort study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1182-7.
47. Saleh T, Matta F, Yaekoub AY, et al. Risk of venous thromboembolism with inflammatory bowel disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:254-8.
48. Folsom AR, Lutsey PL, Heckbert SR, Cushman M. Serum albumin and risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2010;104:100-4.
49. Piccioli A, Falanga A, Baccaglini U, et al. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Haemost* 2006;32:694-9.
50. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002;87:575-9.
51. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: An underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004;164:190-4.

52. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer; risk and outcomes. *Circulation* 2003;107:17-21.
53. Walker AJ, Card TR, West J, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - A cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013;49:1404-13.
54. Shinagare AB, Guo M, Hatabu H, et al. Incidence of pulmonary embolism in oncologic outpatients at a tertiary cancer center. *Cancer* 2011;117:3860-6.
55. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *PlosMed* 2012;9:e1001275.
56. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166:458-64.
57. Lyman GH, Eckert L, Wang Y, et al. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: A real-world analysis. *Oncologist* 2013;18:1321-9.
58. Connolly GC, Dalal M, Lin J, Khorana AA. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory
59. Kooij JD, van der Zant FM, van Beek EJ, Reekers JA. Pulmonary embolism in deep venous thrombosis of the upper extremity: More often in catheter-related thrombosis. *Neth J Med* 1997;50:238-42.
60. Frizzelli R, Tortelli O, Di Comite V, et al. Deep venous thrombosis of the neck and pulmonary embolism in patients with a central venous catheter admitted to cardiac rehabilitation after cardiac surgery: a prospective study of 815 patients. *Intern Emerg Med* 2008;3:325-30.
61. Velmahos GC, Kern J, Chan LS, et al. Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report Part 1: analysis of risk factors and evaluation of the role of vena cava filters. *J Trauma* 2000;49:132-9.
62. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, et al. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg* 2004;240:490-6.
63. Jay Menaker J, Stein DM, Scale TM. Incidence of early pulmonary embolism after injury. *J Trauma* 2007;63:620-4.
64. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost* 2010;103(2):306-11.
65. Pomp ER, Lensink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGAstudy. *J Thromb Haemost* 2008; 6(4):632-37.
66. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal.
67. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125(17):2092-99.
68. Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P, Tibi T, Guigner A, Leonetti J. Clinical epidemiology of venous thrombo-embolic disease: Result of a French multicentre registry. *Eur Heart J* 1997;18:85-691.

69. Investigators, P., *Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED)*. *Jama*, 1990. **263**(20): p. 2753.
70. Page, P., *Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography*. *Jama*, 2006. **295**(2): p. 172-179.
71. Akkoçlu A, Çavdar T, Işıksoy S, Alper D, Çavdar T, Güngör A, et al. Pulmoner tromboembolide klinik ve laboratuvar bulguları, tanı yaklaşımı. Metintaş M (Ed). Pulmoner tromboemboli.1. Ankara: Türk Torak Derneği Genel Merkezi;2001.95-110.
72. Stein, P.D. and J.W. Henry, *Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy*. *Chest*, 1995. **108**(4): p. 978-981
73. Riedel M. Pulmonary embolic disease. *Respiratory Medicine*. 3th edition. London: Saunders: 2003:1712-58
74. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, et al. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med* 2003; 115:203-8.
75. Penaloza A, Roy PM, Kline J, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012;10:1291-6.
76. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003;123: 1947-52.
77. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta analysis. *Circulation* 2007; 116: 427-33.
78. Gawaz, M., H. Langer, and A.E. May, *Platelets in inflammation and atherogenesis*. *Journal of Clinical Investigation*, 2005. **115**(12): p. 3378.
79. Kamath, S., A. Blann, and G. Lip, *Platelet activation: assessment and quantification*. *European heart journal*, 2001. **22**(17): p. 1561-1571.
80. Giles, H., R. Smith, and J. Martin, *Platelet glycoprotein IIb-IIIa and size are increased in acute myocardial infarction*. *European journal of clinical investigation*, 1994. **24**(1): p. 69-72.
81. Hekimsoy, Z., et al., *Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients*. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2004. **18**(3): p. 173-176.
82. Park, Y., N. Schoene, and W. Harris, *Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues*. *Platelets*, 2002. **13**(5-6): p. 301-306.
83. Greisenegger, S., et al., *Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events?* *Stroke*, 2004. **35**(7): p. 1688-1691.
84. Braekkan, S., et al., *Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø study*. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010. **8**(1): p. 157-162.
85. Günay, E., et al., *Can platelet indices predict obstruction level of pulmonary vascular bed in patients with acute pulmonary embolism?* *The clinical respiratory journal*, 2014. **8**(1): p. 33-40.
86. Litman G, Cannon J, Dishaw L. Reconstructing immune phylogeny: new perspectives. *Nat Rev Immunol* 2005; 5(11): 866-879
87. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 857-863.

88. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatology* 1994; 41: 471-476
89. O'Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* 1984; 24: 869-875
90. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts: Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102: 5-14.
91. Girard, P., et al., *Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance*. *CHEST Journal*, 2005. **128**(3): p. 1593-1600.
92. 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.
93. Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010;8:1716-22.
94. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85:462-8.
95. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, et al. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1416 patients. *Chest* 2008;133:358-62.
96. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1995;16: 534-8.
97. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84.
98. Stein PD, Sostman HD, Dalen JE, et al. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin*.
99. Donze J, Le Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100:943-8.
100. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.
101. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 257.
102. Kearon C. Long-term management of patients after venous thromboembolism. *Circulation*, 2004; 110: 10–8.
103. 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.

104. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-702.
105. Morris TA. New synthetic antithrombotic agents for venous thromboembolism: pentasaccharides, direct thrombin inhibitors, direct Xa inhibitors. *Clin Chest Med* 2010;31:707-18.
106. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med* 2014;275:1-11.
107. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest*, 1997; 112: 974-9.
108. Jung J, Park SY, Park SJ, Park J Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for overall and disease-free survival in patients with surgically treated esophageal squamous cell carcinoma..*Tumour Biol.* 2015 Dec 12.
109. Choi WH, Kwon SU, Jwa YJ, Kim JA, Choi YH, Chang JH, Jung H, Doh JH, Namgung J, Lee SY, Lee WR. The pulmonary embolism severity index in predicting the prognosis of patients with pulmonary embolism. *Korean J Intern Med.* 2009;24(2):123-7.
110. Mehmet Kayrak, Halil İbrahim Erdoğan, Yalcin Solak, Hakan Akll, Enes Elvin Gül, Oğuzhan Yldrm, Murat Erer, Nezire Belgin Akll, Taha Tahir Bekci, Alpay Arbaş, Mehmet Yazc. Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients with Acute Pulmonary Embolism: A Retrospective Study. *Heart, Lung and Circulation* 2014, 23, 56-62.
111. Umut Yücel Çavuş, Sinan Yıldırım, Ertan Sönmez, Çağatay Ertan, Özcan Özeke. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2014,44,50-55.
112. Duru S, Ergün R, Dilli A, Kaplan T, Kaplan B, Ardıç S. Pulmoner embolide klinik, laboratuvar ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi sonuçları: 205 hastanın retrospektif değerlendirmesi. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2012;12:142-9.
113. Atıkcın Ş, Atalay F, Turgut D, Ünsal E. Pulmoner tromboemboli: 42 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2002;13:87- 93.
114. Varol E, İcli A, Uysal BA, Ozaydin M. Platelets indicates in patients with acute pulmonary embolism. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71(2):163-7.
115. Hilal E, Neslihan Y, Gazi G, Sinan T, Zeynep Ayfer A. Does the mean platelet volume have any importance in patients with acute pulmonary embolism, *Wien Klin Wochenschr* 2013;125(13-14):381-5.
116. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, Hryniewicz- Szyman´ska A, Pacho S, Jankowski K, et al. Mean platelet volume predicts early death in acute pulmonary embolism. *Heart.* 2010;96(6):460-5.
117. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njolstad I, et al. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism - the Tromso study. *J Thromb Haemost* 2009;8:157-62.
118. Selimoğlu ğen Hadice et.al The importance of mean platelet volume in early mortality of pulmonary embolism . *JCEI /2013; 4 (3): 298-301-Journal of Clinical and Experimental Investigatio.* doi: 10.5799/ahinjs.01.2013.03.0288.
119. Hilal E, Neslihan Y, Gazi G, Sinan T, Zeynep Ayfer A. *Does the mean platelet volume have any importance in patients w.*

120. Soylu, K., Gedikli, Ö., Ekşi, A., Avciöğlü, Y., Soylu, A. İ., Yüksel, S., Neutrophil-to-lymphocyte ratio for the assessment of hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Archives of Medical Science*, 1, 95–100. doi:10.5114/aoms.2016.57585.
121. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyteratio as predictor of new-onsetatrialfibrillationaftercoronaryartery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105:186-91.
122. Ali Duman, Bekir Dagli, Kenan Ahmet Turkdogan Diagnosis of pulmonary embolism in patients mean platelet volume, neutrophil / lymphocyte ratio and platelet / lymphocyte ratio 's foresight.
123. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92(3):657–71.
124. Hoffman M, Blum A, Baruch R, Kaplan E, Benjamin M. Leukocytes and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2004;172(1):1–6.
125. Acanfora D, Gheorghiade M, Trojano L, Furgi G, Pasini E, Picone C, et al. Relative lymphocyte count: a prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2001;142 (1):167–73.
126. de Monyé W, van Strijen MJ, Huisman MV, Kieft GJ, Pattynama PM. Suspected Pulmonary Embolism: Prevalence and Anatomic Distribution in 487 Consecutive Patients 1. *Radiology*. 2000;215(1):184-8.
127. Oser RF, Zuckerman DA, Gutierrez FR, Brink JA. Anatomic distribution of pulmonary emboli at pulmonary angiography: implications for cross-sectional imaging. *Radiology*. 1996;199(1):31-5.
128. Duru S, Ergün R, Dilli A, Kaplan T, Kaplan B, Ardiç S. Pulmoner embolide klinik, laboratuvar ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi sonuçları: 205 hastanın retrospektif değerlendirmesi. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2012;12:142-9.
129. Şen E, Arslan F, Eladağ Yurt S, Tarakçı N, Kaya A, Atasoy Ç. Pulmoner bilgisayarlı tomografi anjiyografi ile pulmoner tromboemboli tanısı konulan hastalarda klinik ve radyolojik bulgular. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2009;57:5-13.
130. Numanoğlu, N., *Solumum sistemi ve hastalıkları*. 1997: ANTIP.
131. Riedel, M., *Acute pulmonary embolism 1: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis*. *Heart*, 2001. **85**(2): p. 229-240.
132. Kasper, Wolfgang, et al. "Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism." *Heart* 77.4 (1997): 346-349.
133. Ribeiro, Ary, et al. "Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate." *American heart journal* 134.3 (1997): 479-487.