



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**CHARLSON KOMORBİDİTE İNDEKSİNİN AKUT PULMONER
EMBOLİ CİDDİYETİ VE PROGNOZU İLE İLİŞKİSİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Dr. Rabia ABUL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2019





**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**CHARLSON KOMORBİDİTE İNDEKSİNİN AKUT PULMONER
EMBOLİ CİDDİYETİ VE PROGNOZU İLE İLİşKİSİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

Dr. Rabia ABUL

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Turgut KARABAğ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü bilgi ve tecrübelerini bize aktarmaktan çekinmeyen, mesleki gelişmemde büyük emekleri olan, her konuda yardım ve desteklerini hissettiren, her zaman bizlere hoşgörü ile yaklaşan değerli hocalarım sayın Uzm. Dr. Hayri Polat'a,

Tezin her aşamasında ve rotasyonum süresince bilgi ve birikimlerini benden esirgemeyen, bana gerek insani gerek mesleki katkılarından dolayı değerli hocam sayın Doç. Dr. Turgut Karabağ'a, fedakar hocam sayın Turgut Karabağ 'a,

Bilgilerini bizlerle paylaşan ve yetişmemiz için katkıda bulunan eğitim sorumlularımız sayın Uzm. Dr. Esmâ G. Altunoğlu, sayın Uzm. Dr. Cüneyt Müderrisoğlu'na, sayın Doç. Dr. Füsün Erdenen'e, sayın Uzm. Dr. Fettah Sametoğlu'na ve sayın Uzm. Dr. M. Emin Pişkinpaşa'ya,

Asistanlığım süresince tanımaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sayın Dr. Aysel Ünver Özkahraman'a , sayın Dr. Zahide Önal Şencan 'a ,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları eğitim sorumlusu sayın Didem Sarı 'ya , sayın Gülhan Eren 'e, Radyoloji eğitim sorumlusu sayın Doç. Dr. Nuri Özgür Kılıçkesmez'e, Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi eğitim sorumlusu sayın Prof. Dr. Sedat Altın 'a,

Hastanemiz başhekimisi sayın Operatör Prof. Dr. Özgür Yiğit'e,

Dahiliye ve koroner yoğun bakımın çalışkan ve güler yüzlü hemşire ve personellerine, Sevgisi ve desteği ile varlıklarına şükrettiğim annem, babam ve kardeşlerime,

Biricik kankam sayın Betül Yiğit 'e,

Sevgisi ve desteği ve sabrıyla her zaman yanımda olan, varlığıyla huzur bulduğum canımın canı biricik eşim Azat Abul'a sonsuz sevgi saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

*Rabia ABUL
İstanbul/2019*

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. PULMONER EMBOLİ.....	4
2.1.1. Pulmoner emboli tanımı.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Risk Faktörleri	5
2.1.4. Patofizyoloji.....	10
2.1.5. Derin Ven Trombozu ve Pulmoner Tromboemboli.....	10
2.1.5.1. Derin Ven Trombozu	10
2.1.5.2. Pulmoner Tromboemboli	11
2.1.6. Pulmoner Embolide klinik olasılık skorlamaları	13
2.1.7. Pulmoner Emboli Tanı.....	15
2.1.7.1. Laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri	15
2.1.7.2. Tanısal yaklaşım ve klinik tabloya göre Pulmoner Emboli sınıflandırması.....	22
2.1.8. Pulmoner Emboli Tedavisi	27
2.1.9. Pulmoner Embolide Prognoz	32
2.2. CHARLSON KOMORBİDİTE İNDEKS SKOR SİSTEMİ.....	37
3. MATERYAL VE METOD.....	40
4.BULGULAR.....	43
4.1. OLGULARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	43

4.2. PESİ SKORUNUN PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA CİDDİYET İLE İLİŞKİLENDİRİLEBİLECEK LABORATUVAR EKOKARDİYOĞRAFİ ve KLİNİK BULGULARLA KORELASYONU	45
4.3. CCI SKORUNUN PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA CİDDİYET İLE İLİŞKİLENDİRİLEBİLECEK LABORATUVAR, EKOKERDİYOĞRAFİ VE KLİNİK BULGULARLA KORELASYONU	46
4.4. GRUPLAR ARASI EKOKARDİYOĞRAFİ BULGULARININ KİYASI....	46
4.5. GRUPLAR ARASI PE CİDDİYETİ İLE İLİŞKİLENDİRİLEBİLECEK LABORATUVAR DEĞERLERİNİN KİYASI	47
5.TARTIŞMA	48
6. KAYNAKLAR	54

KISALTMALAR

AİDS : Edinsel immün yetmezlik hastalığı

ALT : Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

BMI: Vucut Kitle indeksi

BNP: Beyin natriüretik peptit

BSA: Vücut Yüzey Oranı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CCI: Charlson Komorbidite İndeksi

CK-MB: Kreatinin Kinaz miyokardiyal

cTnI: Kardiyak troponin I

cTnT: Kardiyak troponin T

DM: Diyabetes Mellitus

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Protein

DVT: Derin Ven Trombozu

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

ESC: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

GFR: Glomerül Filtrasyon Hızı

HFABP: Kalp Tipi Yağ asidi bağlayan protein

HIV: İmmün yetmezlik virüsü

HsTnT: Yüksek duyarlı troponin T

HT: Hipertansiyon

IVSD: Inter Ventriküler Septum Çapı
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAHA: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KUS: Kompresyon USG
LDH: Laktat Dehidrojenaz
LV: Sol Ventrikül
LVEDD: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap
LVESD: Sol Ventrikül sistol Sonu Çap
MD-BT: Multi-Dedektör Bilgisayarlı Tomografi
MRG: Manyetik Resonans Grafii
NPD: Negatif Prediktif Değer
Ort: Ortalama
PABs: Pulmoner arter sistolik basıncı
PE: Pulmoner Emboli
PESI: Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi
PPD: Pozitif Prediktif Değer
PTE: Pulmoner Tromboemboli
PWD: Posterior Duvar Kalınlığı
QR: Psodoinfarktüs Paterni
RV: Sağ Ventrikül
SH: Standart Heparin
SPECT: Tek Foton Emiston Bilgisayarlı Tomografi
TAPSE: Triküspit anülüsün sistolde apikale yer değiştirmesi
TEE: Transözefagial Ekokardiyografi

TTE: Transtorasik Ekokardiyografi

USG: Ultrasonografi

VTE: Venöz Tromboemboli

WBC: Beyaz küre

YOAK: Yeni kuşak Oral Antikoagulan



TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: VTE Risk Faktörleri	9
Tablo 2: DVT ve ölümcül PTE'ye neden olabilen cerrahi riskler	9
Tablo 3: Pulmoner Tromboembolizmde Semptom ve Klinik Bulgular	12
Tablo 4: Wells (Kanada) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması	14
Tablo 5: Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması	15
Tablo 6: PTE'li hastalarda saptanabilecek akciğer grafisi bulguları.....	16
Tablo 7: PTE'li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları	16
Tablo 8: Hemodinamisi stabil PTE olgularında kullanılan prognostik faktörler	35
Tablo 9: Orijinal ve başitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI)	36
Tablo 10: Akut PTE'li hastalarda erken mortalite riskine göre sınıflama	36
Tablo 11: Charlson Komorbidite İndeks Skor Sistemi	39
Tablo 12: Gruplar arası demografik veriler, PESI skoru ve CCI indekslerinin kıyaslanması.....	43
Tablo 13: PESI indeksinin pulmoner emboli hastalarında ciddiyet ile ilişkilendirilebilecek laboratuvar, eko ve klinik bulgularla korelasyonu	45
Tablo 14: CCI indeksinin pulmoner emboli hastalarında ciddiyet ile ilişkilendirilebilecek laboratuvar, eko ve klinik bulgularla korelasyonu	46
Tablo 15: Gruplar arası eko bulgularının kıyası.....	47
Tablo 16: Laboratuvar değerlerinin gruplar arası kıyaslanması.....	47

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Yüksek riskli (şok ve/veya hipotansiyonun eşlik ettiği) PTE şüphesi olan hastalarda tanı algoritması ¹²⁴	25
Şekil 2. Orta-düşük riskli (şok ve/veya hipotansiyonun eşlik etmediği) hastalarda PTE tanı algoritması ¹²⁴	26
Şekil 3. PTE’de tedavi yaklaşımı.....	31
Şekil 4: Gruplar arasında CCI skorunun kıyaslanması (p=0,008).....	44
Şekil 5: Gruplar arası PESI skorunun kıyaslanması (p<0,001)	44

ÖZET

Amaç: Pulmoner emboli (PE) görece sık karşılaşılan bir kardiyovasküler acil durumdur. Charlson Komorbidite İndeksi(CCI) skoru, çoklu komorbiditelerden kaynaklanan hastalık yükünün bir ölçütüdür. Çalışmamızdaki amacımız koroner yoğun bakım ve iç hastalıkları kliniklerinde takip edilen pulmoner emboli hastalarında Charlson komorbidite indeksi ile tespit edilen komorbid durumların hastalığın ciddiyeti ve kısa dönem prognozu ile ilişkisini ortaya koymaktır.

Materyal – metod: Çalışmamıza, Eylül 2017 – Ağustos 2018 tarihleri arasında İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi acil servisine nefes darlığı, senkop, göğüs ağrısı şikayetleri ile başvuran ; fizik muayene , laboratuvar , ekokardiyografi ve BT angiografi sonucunda pulmoner emboli tanısı konulmuş toplam 85 hasta (36 E, 49 K; ort yaş 62.7±17.5 yıl) dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünden ayrıntılı anamnez alındı. Özgeçmiş ve soygeçmişindeki bütün özellikler kaydedildi. Eşlik eden tüm hastalıkları kaydedildi. Hastalar başvuru anında Avrupa Kalp Cemiyeti 2014 klavuzundaki bilgiler doğrultusunda, şok-hipotansiyon varlığına göre yüksek riskli (23 hasta, 12 E, 11 K; ort yaş; 67.0± 15.1 yıl) (Grup 1) ve düşük-orta riskli (62 hasta, 24 E, 38 K; ort yaş: 60,5±18,3 yıl) (Grup 2) olarak ayrıldı. Tüm hastaların yaş aralığı 18-99 arası idi. Çalışma kesitsel bir çalışma olup mevcut çalışma sürecinde ki hasta seçimi rastgele yapıldı.

Hastaların yatış anında tespit edilen mevcut hastalıkları ve yatış tanıları CCI skor sisteminde bulunan 19 çeşit tanı gruplarına göre ayırt edildi ve bu tanı gruplarına denk gelen puanların toplamı CCI skoru olarak belirlendi. Tanı gruplarının kapsadığı alt tanımlar, çalışmaya alınan bütün hastaların anamnezi, epikrizi, tanı için kullanılan görüntüleme ve girişimsel radyolojik raporları, laboratuvar sonuçları, patoloji raporları objektif olarak değerlendirilip kesinleştirildi.

Hastaların yatış süresi boyunca komplikasyonlar ve hastalığın gidişatı açısından yakın takip edilmesi yanı sıra taburcu olduktan sonra da 3-6 ayda telefonla aranarak hastalardan bilgiler elde edildi. Tekrar pulmoner emboli/aktif DVT geçirip geçirmediği, yaşam kalitesi, tekrar hastaneye yatışının olup olmadığı, exitus olup olmadığı şeklinde bilgiler elde edildi.

Bulgular: CCI ve PESI skorları yüksek riskli grupta anlamlı yüksek saptandı ($p=0,008$; $p<0,001$). Taburculuk sonrası yüksek riskli gruptaki hastaların orta-düşük riskli gruba kıyasla anlamlı olarak daha fazla hastaneye yatış gerekliliği olduğu gözlemlendi (%63.6'ya karşın %29,2 $p=0.05$). Bununla birlikte hastalar CCI skoruna göre orta ve yüksek olarak ayrıldığında takiplerde mortalite bu hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu (CCI yüksek hastaların %54 'ünde, orta olan hastaların %38,9 'unda). CCI skorunun PESI ile anlamlı olarak yüksek korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Yine CCI skorunun da bir değişkeni olan yaş ile yüksek korelasyon gösterdiği bulundu($r=0,75$, $p<0,001$).

Sonuç: CCI skoru hemodinamisi bozulmuş yüksek riskli akut pulmoner emboli hastalarında anlamlı olarak yüksek olup pulmoner embolinin ciddiyetini düşündüren parametrelerle anlamlı ilişki göstermektedir. CCI skoru daha yüksek hastalar bu hastalık sürecinde daha fazla mortalite ile sonuçlanabilir. PESI skoru gibi CCI skoru da bu hastalarda hastaya tanı ve tedavi yaklaşımında değeri olabilir. Bu durum bize hastalığın tanı ve tedavisi sürecinde bilinen tanı ve tedavi yöntemleri yanında komorbid durumların da dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler : Charlson komorbidite indeksi, prognoz, Pulmoner emboli.

ABSTRACT

Objective: Pulmonary embolism (PE) is a relatively common cardiovascular emergency. The Charlson Comorbidity Index (CCI) score is an established criterion for the disease load originating from the multiple comorbidities. In this study, our objective was to demonstrate the correlation between the severity of the disease, short-term prognosis and the Charlson comorbidity index, which was measured in PE patients followed up in the coronary intensive care units and internal medicine clinics.

Materials and methods: A total of 85 patients, who applied with the complaints of dyspnea, syncope, and chest pain to the intensive care department of the Istanbul Training and Research Hospital between September 2017 and August 2018 and were diagnosed with pulmonary embolism after the physical, laboratory, echography and CT angiography examinations, were included in our study. Thirty-six of them were males and forty-nine females. Their mean age was 62.7 ± 17.5 years. A detailed anamnesis was obtained from each patient and all medical and familial characteristics were recorded along with the comorbidities. At admission, the patients were grouped as high-risk patients ($n=23$; 12M/11F; mean age: 67.0 ± 15.1 years) (Group 1) and low and moderate-risk patients ($n=62$; 24M/38F; mean age: 60.5 ± 18.3 years) (Group 2) according to the presence of shock-hypertension as described in the guideline of the European Heart Association (2014). The age range of patients was between 18 and 99 years. The study had a cross-sectional design and the patients were selected by a randomization method.

The morbidities at admission and admission diagnosis were defined according to the 19 diagnosis groups of the CCI scoring system and the sum of the scores corresponding to these diagnosis groups were recorded as CCI score. The sub-diagnoses compromised by the diagnosis groups, anamnesis and epicrisis of all participating patients, imaging and interventional radiology reports used for the diagnosis, laboratory results and pathology reports were objectively evaluated and confirmed. Data related to the complications encountered during the hospitalization and information after the discharge, which was collected via phone calls in the 3rd and 6th months, were recorded. Information related to the recurrence of pulmonary

embolism/active DVT, changes of quality of life, re-hospitalization and death were questioned.

Results: The CCI and PESI scores were also significantly higher in the high-risk group ($p=0.008$; $p<0.001$ respectively). We observed that the hospitalization rate was significantly higher in the high-risk group compared to the low and moderate group (63.6% vs 29.2%; $p=0.05$). However, the classification of patients as “moderate” and “high” according to CCI scores revealed that mortality was significantly higher in the high score group compared to the moderate score group (54% vs 38.9%). We also found out that CCI score had a significantly strong correlation with PESI. It showed also a significant correlation with the age, which is also a variable of CCI score ($r=0.75$; $p<0.001$).

Conclusion: CCI score was significantly higher in high-risk PE patients with impaired hemodynamics and had a significant correlation with parameters related to the severity of pulmonary embolism. The mortality rate might be higher among patients with high CCI scores. Like CCI score, PESI score can also be helpful during the diagnostic and therapeutic approach to these patients. In the light of these findings, we suggest that during the diagnosis and treatment process of the disease, comorbidities should be taken into consideration along with the known diagnosis and treatment methods.

Key words: Charlson comorbidity index , prognosis, Pulmonary embolism.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer embolizmi, pulmoner arter ve dallarının değişik nitelikteki maddelerle tıkanması olarak tanımlanır. Tıkanmaya en sık neden olan madde ,venlerde oluşan ve daha sonra koparak venöz kan akımıyla akciğer dolaşımına ulaşan trombüslerdir ve bu duruma akciğer tromboembolizmi adı verilir. Çok daha ender olarak yağ damlacıkları neoplastik hücreler ,hava , amniyon sıvısı ya da yabancı maddeler, iv ilaç bağımlılarında talk, çeşitli intravenöz girişim uygulanan olgularda katater parçaları emboli oluşturabilirler.¹

Venöz tromboembolizmin (VTE) yıllık ortalama insidansı 23-269/100.000 arasındadır². Venöz tromboembolizm riski, yaş ilerledikçe artar ve 80 yaşından sonra, 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir^{2,3}. Hamilelik ve oral kontraseptifler sebebiyle doğurgan yaş grubundaki kadınlarda daha sık rastlandığına dair bulgular mevcutken, genel olarak her iki cinsiyette eşit görülmektedir⁴. Venöz tromboembolizmin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve özellikle kış aylarında ortaya çıktığı görülmektedir⁵. Venöz tromboembolizm olgularının ailelerinde de VTE insidansı yüksektir ve kardeşlerde risk yaklaşık 3 kat fazladır⁶. Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda gizli kanser ve trombofili olasılığı daha yüksek olarak saptanmıştır. Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e kadar düşer^{7,8}.

Majör cerrahi girişim, venöz tromboembolizme neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim, VTE riskini 4-22 kat artırır⁹. Yapılan çeşitli çalışmalarda bir çok komorbit durumun pulmoner tromboemboli ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Örneğin, inme geçiren hastalarda DVT riski %30-80 bulunmuştur. PTE riski ise %10 kadardır¹⁰. VTE oranı miyokard infarktüsü geçiren hastalarda %5-35, konjestif kalp yetersizliği (KKY) hastalarında %9-21 arasındadır. Ejeksiyon fraksiyonu düştükçe emboli riski artar. KOAH hastalarında, akut ataklarda %3,3-8,9 oranında PTE saptanmıştır. Diabetes mellitus hastalarında da PTE riski yüksektir. Cushing sendromunda, hipertiroidi, mikroalbüminüri, multipl skleroz, romatoid artrit, ülseratif kolit, hipoalbüminemide riskin arttığı saptanmıştır. Malign hastalıklar ile VTE ilişkisi iyi bilinmektedir. Kanser hastalarında %4-28 oranında VTE saptanır¹¹⁻¹⁷.

Pulmoner tromboembolizm (PTE) tanısı konulan hastanın erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak ayırılması, tedavi seçeneklerini (antikoagulan/trombolitik) ve prognozu belirler²⁵. Yüksek riskli (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. Bu hastalar, akut PTE olgularının %5'inden azını oluşturmaktadır²⁶. Akut sağ ventrikül disfonksiyonu, akut PTE'de prognozu belirleyen en önemli faktördür. Emboli öncesi hastanın hemodinamik rezervi ve ek hastalıkların varlığı da erken prognozu etkiler..

Prognostik değerlendirmede çeşitli klinik skorlamalar kullanılmaktadır. Bu skorlamalar; özellikle bir aylık erken mortalite, nüks ve nonfatal majör kanama gibi komplike klinik seyri tahmin etmede yardımcı olurlar. Bunlardan en günceli pulmoner embolizm şiddet indeksi²⁷ (PESI).

Kardiyak troponinler, miyokard hasarı ve kötü prognozla ilişkili belirteçlerdir. Yüksek duyarlılıklı troponin-T testinin normal bulunmasının, kötü prognozu belirlemedeki negatif prediktif değeri %98'dir²⁸⁻²⁹. Natriüretik peptidler (BNP, NT-proBNP) , akut PTE'de hemodinamik bozukluk ve sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkilidirler³⁰. Kalp tipi yağ asidi bağlayan proteinin (H-FABP) yüksek bulunması, miyokard hasarının erken göstergesidir ve mortaliteyi belirlemede troponinlere göre daha değerli bir belirteçtir³¹. Ancak henüz rutin kullanımı yoktur.

Kronik hastalıkları değerlendirmek için birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir. Charlson Komorbidite İndeksi (CCI), kronik hastalıkları değerlendirme ve mortalite ile ilişkisini ölçmede geçerli bir yöntemdir³². CCI'nın hastanede kalış süresini, hastane içi mortaliteyi ve taburculuktan 1 ay ve 1yıl sonraki tekrar yatışları saptayabilen kanıtlanmış prognostik değeri vardır³³. Charlson komorbidite indeks skor sistemi Mary E. Charlson ve ark. tarafından 1987 yılında meme kanserli hastaların bir yıllık mortalitelerini tahmin etmek için oluşturulmuş 19 komorbid tanı grubunu içeren bir mortalite skor sistemidir³². Daha sonraları diğer hastalık gruplarıyla da yıllarca denenmiş ve klinisyenler tarafından hastaların mortalite tahmininde kullanılmıştır. İç hastalıkları klinikleri ve koroner yoğun bakım

ünitesi gibi nispeten genel yoğun bakım ünitesine göre stabil hastaların yattığı göz önüne alındığında hastaların hem hastane içi hem de taburculuk sonrası mortalite tahminin bulunabileceği komorbidite skor sistemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Yatan hasta servislerinde yıllık doluluk oranı ortalamasının İstanbul için %74³⁴, Türkiye geneli için %65³⁴, yoğun bakım servisleri için yaklaşık %90 olduğu günümüz Türkiye'sinde artık hekimlerden beklenen, hastalara hızlı tanı koyup, tedavi etmeleri, bu yolla sağlık sisteminde var olan yoğunluğu azaltmalarınıdır. Artan nüfus ve hasta sayısı ile doğru orantılı olarak bu durumun sürdürülebilirliği tartışmalı da olsa çalışmamızda mevcut durumda hastaların tıbbi açıdan ciddiyeti daha kısa sürede ve güvenilir olarak nasıl saptanabilir sorusuna yanıt aramaya çalıştık. Bu düşünceyle pulmoner emboliye eşlik eden tanı gruplarını, laboratuvar ve komorbit hastalıklarını inceleyerek morbidite düzeyleri ve erken mortalite riskini öngören belirteç veya skorlamalara ulaşmayı hedefledik.

Çalışmamızdaki amacımız akut pulmoner emboli tanısı konulmuş hastalarda Charlson komorbidite indeksi ile tespit edilen komorbid durumların hastalığın ciddiyeti ve kısa dönem prognozu ile ilişkisini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PULMONER EMBOLİ

2.1.1. Pulmoner emboli tanımı

Akciğer embolizmi ,pulmoner arter ve dallarının değişik nitelikteki maddelerle tıkanması olarak tanımlanır. Tıkanmaya en sık neden olan madde , venlerde oluşan ve daha sonra koparak venöz kan akımıyla akciğer dolaşımına ulaşan trombüslendir ve bu duruma akciğer tromboembolizmi adı verilir. Çok daha ender olarak yağ damlacıkları neoplastik hücreler , hava , amniyon sıvısı ya da yabancı maddeler, iv ilaç bağımlılarında talk ,çeşitli intravenöz girişim uygulanan olgularda katater parçaları emboli oluşturabilirler¹. Venöz tromboembolizm (VTE) kardiyovasküler hastalıklar arasında miyokart enfarktüsü ve inmeden sonra en sık görülen hastalıktır. Venöz tromboemboli derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboliyi (PE) kapsar ve klinik olarak belirti vermeden gelişebileceği gibi akut ve kronik süreçte ölümcül olarak da sonuçlanabilir.

Tanımından da anlaşılacağı gibi akciğer tromboembolizmi bir hastalık değil , venöz trombozun bir komplikasyonudur. Bu nedenle yalnızca akciğere yerleşen pıhtının klinik sonuçları ile değerlendirilmemeli , aynı tromboz odağından kopabilecek ve daha ciddi sorunlara yol açabilecek yeni pıhtıların habercisi olarak kabul edilmelidir. Diğer yandan pulmoner embolizme bağlı ölümlerin %90'ı ilk 2 saat içinde gerçekleşmektedir. Dolayısı ile ilişkili durumlarda öncelik derin ven trombozu gelişmesinin önlenmesine verilmeli, gelişen olgular da derhal sağaltılmalıdır. Bu şekilde emboli olasılığı azalacaktır¹.

2.1.2. Epidemiyoloji

Venöz tromboembolizmin (VTE) yıllık ortalama insidansı 23-269/100.000 arasındadır². 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 yükselir²⁻³. Hamilelik ve

oral kontraseptifler sebebiyle doğurgan yaş grubundaki kadınlarda daha sık rastlandığına dair bulgular mevcutken, genel olarak her iki cinsiyette eşit görülmektedir⁴. Venöz tromboembolizmin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve özellikle kış aylarında ortaya çıktığı görülmektedir⁵. Venöz tromboembolizm olgularının ailelerinde de VTE insidansı yüksektir ve kardeşlerde risk yaklaşık 3 kat fazladır⁶.

Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e kadar düşer⁸. Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile doğrusal olarak ilişkilidir³⁵. Venöz tromboembolizm olgularının %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülebilir³⁵. Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır³⁶. İdiyopatik olgularda, kanser ve kalıtsal trombofili hastalarında nüks oranları daha yüksektir³⁷. Antikoagülan tedavi tamamlandıktan sonra kontrollerde D-dimer seviyeleri yüksek seyreden hastalarda nüks oranı yüksek bulunmuştur³⁸.

2.1.3. Risk Faktörleri

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; "1- Damar endotel hasarı, 2- Hiperkoagulabilite, 3- Staz" olarak, 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır. VTE olgularının %75'inde, bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır³⁸. Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda gizli kanser ve trombofili olasılığı daha yüksektir³⁹.

Majör cerrahi girişim, venöz tromboembolizme neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim, VTE riskini 4-22 kat artırır. Cerrahi girişimlerde DVT ve ölüme yol açan PTE riskleri Tablo 2'de gösterilmiştir⁹. Kısa süreli (bir hafta) immobilizasyon bile VTE riskini artırır. Cerrahinin immobilizasyona yol açarak emboli riskini artırdığı iyi bilinmesine karşılık, dahili hastalıklardaki risk çoğunlukla ihmal edilmektedir. Cerrahi servislerinde yatan hastaların %40'ında, dahiliye servislerinde yatan hastaların %20'sinde VTE gelişmektedir. Hastanedeki ölümlerin % 10'unun sebebi PTE'dir⁴⁰.

İnme geçiren hastalarda DVT riski %30-80 bulunmuştur. PTE riski ise %10 kadardır¹⁰. VTE oranı miyokard infarktüsü geçiren hastalarda %5-35, konjestif kalp

yetersizliği (KKY) hastalarında %9-21 arasındadır¹¹. Ejeksiyon fraksiyonu düştükçe emboli riski artar⁴⁵. KOAH hastalarında, akut ataklarda %3,3-8,9 oranında PTE saptanmıştır⁴¹.

Diabetes mellitus hastalarında da PTE riski yüksektir¹³. Cushing sendromunda, hipertiroidi, mikroalbüminüri, multipl skleroz, romatoid artrit, ülseratif kolit, hipoalbüminemide riskin arttığı saptanmıştır¹⁵. Malign hastalıklar ile VTE ilişkisi iyi bilinmektedir. Kanser hastalarında %4-28 oranında VTE saptanır¹⁶⁻¹⁷. Batın ve toraks kaynaklı kanserler ile beyin tümörlerinde risk daha yüksektir. Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1,4-21,5 kat fazladır⁴²⁻⁴³. İmmüsupresif ya da sitotoksik kemoterapi alan hastalarda risk daha da artar. Kemoterapinin erken döneminde risk daha yüksektir⁴⁴⁻⁴⁵. İdiyopatik VTE olgularının %7-12'sinde dikkatli klinik değerlendirme, rutin kan testleri ve akciğer grafisi ile daha önce tanı konulmamış kanser belirlenebilir. Ancak ileri kanser araştırmasının sağ kalıma katkısı gösterilmediğinden dolayı, kanser yönünden tarama önerilmez⁴⁶.

Santral venöz kateter ya da transvenöz pacemaker uygulanan hastalarda üst ekstremitelerde DVT veya PTE gelişme riski artmıştır⁴⁵. Travmalı hastalarda PTE riski %0,13-1,5 olarak hesaplanmıştır⁴⁶. Bu hastalarda PTE riski genellikle 5-7. günler arasında daha yüksektir.

Obezite VTE riskini 2-3 kat artırır ve kilo arttıkça VTE olasılığı artar⁴⁷. Sıkışık pozisyonda dört saatten uzun süren yolculukların VTE riskini arttırdığına ilişkin kanıtlar olmakla birlikte, halen bu konu tam aydınlatılmamıştır.

Kullanılan ilaçlar riski arttırabilir. Örneğin ; nonsteroid anti inflamatuvar ilaç kullanımının riski 2 kat arttırdığına dair bulgular mevcuttur¹⁸. Yeni başlanan sistemik kortikosteroid tedavisinde ilk 90 gün içinde risk 3 kat artış gösterdiği saptanmıştır¹⁹. Buna karşılık statin kullanımının riski azalttığına ilişkin yayınlar mevcuttur²⁰.

Bir çalışmada, antibiyotik kullanmayı gerektiren akut infeksiyonlarda (solunum yolu, üriner, deri, intraabdominal) hastanede yatanlarda ve ayaktan tedavi edilenlerde VTE riski 2 kat yüksek bulunmuştur⁴⁸. HIV infeksiyonunda 5 yıl içinde VTE riski %8'dir ve intavenöz tedavi kullananlarda risk daha yüksektir⁴⁹.

PTE riski, gebelikte beş kat artmıştır. Özellikle 35 yaşın üzerinde, 3.trimesterde, post-partum dönemde, preeklampsi gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk yüksektir²¹⁻²². Oral kontraseptif kullanımı da riski arttıran diğer bir faktördür⁴⁶. Düşük veya orta doz östrojen içeren kombine preparatlarda risk daha azdır, sadece progesteron içerenlerde ise emboli riski saptanmamıştır. Postmenapozal hormon replasman tedavisi VTE riskini 2-5 kat artırır⁵¹. Risk yaşla birlikte ve obeziteyle artar. Hormon replasman tedavisinde östrojenin dozu arttıkça ve progesteron eklendikçe risk yükselir⁵⁰.

Sosyo-ekonomik faktörlerin de emboli gelişiminde rol oynaması muhtemeldir. Eğitim durumu daha kötü olanlarda, düşük gelir grubunda, evli olmayanlarda ve bazı meslek gruplarında risk daha fazla görülmektedir. Depresyon VTE riskini arttırırken, mutlu ve olumlu ruh halinin riski %40 azalttığına ilişkin veriler vardır²⁴.

Antifosfolipid sendromu olgularının üçte birinde DVT ve %10'unda PTE saptanır⁵³. Herediter trombofili, VTE olgularının yaklaşık %25-50'sinde bulunur⁵². Antitrombin III, protein C ve S eksiklikleri, homozigot faktör V Leiden mutasyonu VTE riskini artırır⁵². Protrombin G20210A mutasyonunun ve heterozigot faktör V Leiden mutasyonlarının da riski artırdığına dair bulgular mevcuttur. Araştırılan diğer faktörlerle ilişkili sonuçlar çelişkilidir. 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, VTE'li grupta ise %5-35 arasında değiştiği gösterilmiştir. Ayrıca faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de VTE'de anlamlı olduğu bulunmuştur. Hiperhomosisteinemi ise sağlıklı toplumda da yüksek olması nedeniyle ülkemizde anlamlı risk faktörü olarak saptanmamıştır⁵⁴.

Bazı hasta gruplarında trombofilinin özellikle araştırılması gerekir^{176,177}. Bu durumlar aşağıda belirtilmiştir:

- Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan, tekrarlayan VTE atakları olanlarda,
- Ailesinde VTE öyküsü saptananlarda,

- Olağan dışı bölgelerde (st ekstremite, batin içi venler) tromboz gelişenlerde,
- Tekrarlayıcı VTE yks bulunanlarda,
- Varfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda,
- Neonatal tromboz öyküsü olanlarda.

Trombofili araştırmasına faktör V Leiden, protrombin 20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikoru varlığı incelemeleri ile başlayıp, ardından daha az sıklıkta rastlanan antitrombin III, protein C ve protein S eksikliğini araştırmak uygun bir yaklařımdır⁵⁵. Tromboz sonrası akut dönemde protein C, protein S ve antitrombin düzeyleri tüketime bağlı olarak azalacağından, bu eksikliklere yönelik testler akut evre geçtikten sonra (yaklaşık 3-6 hafta) yapılmalıdır. Heparin kullananlarda antitrombin, oral antikoagülan kullananlarda protein C ve S lmleri yapılamaz. Faktör V Leiden ve protrombin 20210A mutasyonu araştırması her zaman yapılabilir.

Genetik ve kazanılmış faktörleri Tablo 1'de gsterilmiřtir⁵⁶.

Tablo 1: VTE Risk Faktörleri

Genetik risk faktörleri	Kazanılmış risk faktörleri
Aktive protein C rezistansı: (Faktör V Leiden)	Alt ekstremitte 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

Tablo 2: DVT ve ölümcül PTE'ye neden olabilen 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

2.1.4. Patofizyoloji

Venöz trombus oluştuğu yerden ayrıldığında pulmoner arteriyel dolaşımı veya paradoksal olarak patent foramen ovale veya artiyal septal defekt yoluyla arteriyel dolaşımı embolize eder. Pelvik ven trombozu veya proksimal bacak DVT'si olan hastaların yaklaşık yarısında genellikle asemptomatik olan PE gelişir. İzole baldır ven trombusu daha düşük bir PE riski oluşturur. Ancak bunlar, paradoksal embolinin en sık kaynağıdır. Bu küçük yapıları trombuslar; büyüklerden ve daha proksimal bacak trombuslarından farklı olarak, küçük bir patent foramen ovaleden veya atriyal septal defektten geçebilirler. Hiperalemtasyon ve kemoterapi için kalıcı santral venöz kateterlerin

kronik kullanımının artışı ve bunun yanında kalıcı pacemaker ve internal kardiyak defibrilatörlerin daha sık uygulanıyor olması sebebiyle, üst ekstremitelerde venöz trombozları daha sık görülen bir problem haline gelmektedir. Bu trombuslar nadiren embolize olur ve PE oluşturur⁵⁷.

2.1.5. Derin Ven Trombozu ve Pulmoner Tromboemboli

2.1.5.1. Derin Ven Trombozu

Derin ven trombozunun (DVT) tipik semptomları; alt ekstremitelerde, özellikle de baldırda ağrı, ağırlık hissi ve kramplardır. Bu semptomlar günler içinde yavaş yavaş artabilir, bir evreden sonra aniden daha hızlı seyrederek bacakta şişme ve mavi-kırmızı veya siyanotik renk değişikliği gelişir. Bununla beraber, postoperatif DVT sıklıkla herhangi bir semptomu yol açmaz ve bu hastalarda PTE'ye bağlı dispne ilk semptom olabilir.

Fizik muayenede; tüm bacakta çap artışı, tek taraflı baldırda çap artışı (diğerine kıyasla >3 cm çap farkı), tek taraflı gode bırakan ödem ve yüzeysel venlerde dilatasyon gözlenir. Ayrıca popliteal alandaki venlerde duyarlılık, dizin ekstansiyonu ile popliteal bölgede ağrının provoke olması, ayağın dorsofleksiyonu ile baldırdaki ağrının tetiklenmesi (Homan's belirtisi), gibi bulgular saptanabilir. Buna karşın fizik

muayenede baldırda duyarlılık olan hastaların sadece yarısında DVT kanıtlanmaktadır ve klinik tanı olguların yarısında hatalı olmaktadır, yani güvenilir değildir. Çünkü, bacak travması, selülit, obstrüktif lenfadenopati, yüzeysel ven trombozu ve postflebitik sendrom gibi başka hastalık süreçlerinde de görülebilirler. Bu klinik semptom ve bulgular DVT gelişen olguların yaklaşık %50'sinde saptanmaz. Yatan hastalarda bu oran %25'e kadar düşebilir. Derin ven trombozu saptanan PTE olgularında; DVT saptanmayan olgulara göre mortalite ve nüks daha sıktır⁵⁸.

2.1.5.2. Pulmoner Tromboemboli

Pulmoner tromboemboli klinik tabloları; masif (yüksek riskli), submasif (orta riskli) ve nonmasif (düşük riskli) olarak sınıflandırılır. Yüksek riskli PTE'de, hipotansiyon-şok veya kardiyopulmoner arrest'in eşlik ettiği, akut sağ ventrikül yetmezliği bulunmaktadır. Senkop geçiren, ağır hipoksemisi olan, kardiyak arrest geçiren, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalar; yüksek riskli PTE açısından değerlendirilmelidir. Orta riskli (submasif) PTE'de, normal sistemik kan basıncına karşılık, ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları vardır. Düşük riskli (non-masif) PTE'de ise, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normaldir. Bu sınıflama komplike klinik seyir, mortalite riski ve tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından önemlidir.

Pulmoner tromboembolizm olgularında dispne, takipne, taşikardi ve göğüs ağrısı gibi sık görülen semptom ve fizik muayene bulgularının yalnızca bu hastalığa özgü olmadığı bilinmelidir. Klinik bulgular, semptomsuz bir tablodan masif bir atak sonucu ani ölüme kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde yer alabilir. Travma veya yoğun bakım hastalarında klinik tanı çok daha güç ve güvenilmezdir. Önceden kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda, ani gelişen dispne ile takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Dispne ve takipneyle birlikte plöretik ağrı, olguların yarıdan fazlasında bulunur. Dispne ve plöretik göğüs ağrısı bazen yavaş gelişerek, günler-haftalar içinde gelişebilir. Hemoptizi, olguların %10'undan daha azında görülür.

Klinik semptom ve bulgular ; embolinin büyüklüğüne, sayısına , 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 3'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)^{2,3}. Bu değerlendirmede görüldüğü gibi klinik semptom spektrumu, hastalığın şiddetine göre büyük farklılıklar göstermektedir.

Tablo 3: Pulmoner Tromboembolizmde Semptom ve Klinik Bulgular

Semptomlar	Bulgular
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

DVT: Derin ven trombozu

Senkop, PTE'nin nadir görülen ama önemli bir bulgusu olup, ağır derecede azalmış hemodinamik rezervin göstergesi olabilir. PTE olgularının %9-35'inde gelişebilmektedir. Senkop geçiren masif (yüksek riskli) ve submasif (orta riskli) PTE hastalarında; hastane mortalitesi daha yüksektir, emboli daha çok pulmoner arterin ana dallarındadır. Yaşlılarda senkop ile başvuru, gençlere göre daha sıktır. Buna karşılık yaşlılarda yan ağrısı ve hemoptizi daha az görüldüğü saptanmıştır. Kanser hastalarında asemptomatik PTE oranı yüksek bulunmuştur⁵⁹.

Büyük bir trombüs akciğerlere ulaştığında, ana pulmoner arter veya lobar dalların bifurkasyonlarına yerleşir ve hemodinamik bozukluğa neden olur. Olguların yaklaşık %25-30'unda görülen bu tabloda hastada nedeni açıklanamayan ani başlangıçlı dispne, takipne ve taşikardi atakları ön plandadır. Anksiyete ve substernal

baskı hissi vardır. Olguların %60-70'inde daha küçük trombüsler, daha periferik ve küçük pulmoner arterlere ulaşarak, pariyetal plevrayı etkileyen inflamatuvar yanıtı başlatıp, plöritik göğüs ağrısına ve plevral sıvıya neden olabilirler. Periferik tıkanmalarda infarktüs gelişme olasılığı daha yüksek olup, %10 civarındadır. Altta yatan kardiyopulmoner hastalığa ait damar problemleri, infarktüs gelişimini kolaylaştırır. Bu olgularda hemoptizi daha sıktır. Santral damarların tıkanmalarında dispne ve hipoksemi bulguları ön plandadır. Pulmoner damar yatağının %50 ve daha fazlası tıkanıldığında, ani başlayan dispne ile birlikte hipotansiyon ve/veya şok tablosu gelişir. Tıkanma çoğunlukla iki taraflıdır. Siyanoz, apati, oligüri, mental konfüzyon, ciddi takipne, taşikardi ve hipotansiyon saptanır. Hipotansiyon ; sistolik kan basıncının ≤ 90 mmHg olması veya ≥ 40 mmHg düşüş olması, 15 dakika sürmesi ve hipotansiyonun aritmi, hipovolemi, sepsis gibi nedenlere bağlı olmaması şeklinde tanımlanmaktadır. Pulmoner 2. ses sertleşmesi, sağ ventriküler S3, venöz dolgunluk ve sternumun sol kenarı boyunca triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm bulunabilir.

2.1.6. Pulmoner Embolide klinik olasılık skorlamaları

Pulmoner tromboembolizmde (PTE) tanıya giden yol, klinik kuşku ile başlar. Bunun için başlangıçtaki semptom ve bulguların yanında risk faktörlerinin varlığı dikkate alınmalıdır. Özellikle dispne ve taşikardi ile başvuran, akciğer grafisi normal bulunan ve bu durumu başka bir hastalık ile açıklanamayan hastalarda PTE'den kuşkulandırılmalıdır. Otopsi çalışmalarının sonuçlarına göre olguların çoğunda ölüm öncesinde PTE kuşkusunun olmadığı belirlenmiştir⁶⁰.

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak “düşük, orta ve yüksek olasılıklı” olarak sınıflandırılmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. D-dimer ve klinik skorlamanın birlikte kullanılması PTE kuşkulu hastaların yaklaşık %30'unda görüntüleme yöntemlerine gerek kalmadan tanının dışlanmasını sağlar⁶¹.

Wells (Kanada) skorlaması ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması, yaygın olarak kullanılan, geçerli kılınmış klinik skorlama yöntemleridir (tablo 4-5)⁶². Bu klinik skorlamalar ile hastalar; düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak 3 grupta sınıflandırılırlar. Wells skorlama sonucunun “PTE olası“ ve “PTE olası değil” olarak

iki basamaklı sınıflandırılması, değerlendirmeyi kolaylaştırmaktadır. Pulmoner tromboembolizm kuşkulu normotansif hastalarda, negatif D-dimer (ELISA) ve düşük-orta klinik olasılık saptanıp tedavisiz bırakılan hastalarda, 3 ay içinde VTE insidansı %0,14 olarak bildirilmiştir⁶³.

Acil polikliniğe PTE kuşkusu ile başvuran hastalarda yapılan pulmoner anjiyografi kontrollü 4 çalışmayı içeren bir analizde , Wells ve Geneva skorlamasının uygulandığı olgularda; kliniği düşük olasılıklı olarak bulunanlarda kanıtlanmış PTE prevalansı %10, orta olasılıklılarda %30-40 ve yüksek olasılıklı bulunanlarda %67-81 olarak saptanmıştır⁶⁴. Bu bulgular, düşük/orta klinik skorlamanın özellikle D-dimer gibi non-invazif tanı yöntemlerinin negatifliği ile birlikte PTE'nin dışlanmasını öngörebileceğini göstermektedir.

Cenevre skorlamasının prospektif olarak, sadece ayaktan gelen hastalarda geçerliliği kanıtlanmıştır ve dolayısıyla yatan hastalarda Wells skorlamasının kullanılması önerilmektedir⁶⁵. Hekimlerin bir kısmı, modifiye Geneva skorlamasını daha objektif olarak değerlendirirler. Wells ve Modifiye Geneva klinik skorlamaları cerrahi olgular dışında, malignite, kronik kardiyopulmoner ek hastalığı bulunanlar ve 75 yaş üzerindeki hastalarda da etkin bir şekilde kullanılabilir⁶⁶.

Tablo 4: Wells (Kanada) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulgular 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

DVT: Derin ven trombozu

Toplam puan:

<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 5: Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması

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

DVT: Derin ven trombozu; PTE: Pulmoner tromboembolizm

Toplam puan:

0-3 puan: Düşük olasılık	0-5 puan: PTE olası değil
4-10 puan: Orta olasılık	>6 puan: PTE olası
≥11 puan: Yüksek olasılık	

2.1.7. Pulmoner Emboli Tanı

2.1.7.1. Laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri

Pulmoner tromboembolizm (PTE) tanısında en önemli adım; hastalıktan kuşkulandırmaktır. Ayrıca eşlik eden bir risk faktörünün sorgulanması / varsa belirlenmesi ve alternatif tanıların dışlanması gereklidir. Pulmoner tromboembolizme (PTE) özgü klinik ve fizik muayene bulgusunun olmayışı, tanıyı zorlaştırır. Akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), biyokimyasal incelemeler ve arter kan gazlarının klinik değerlendirmeye katkısı vardır ancak, bu tetkikler özellikle diğer nedenlerin dışlanmasında yararlıdır, kesin tanı için yeterli olamazlar.

Akciğer Grafisi

Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE'li hastaların yaklaşık %20-40'ında akciğer grafisi normaldir. Akciğer grafisinin normal olması PTE olasılığını dışlamaz. PTE'de görülebilecek akciğer grafi bulguları Tablo 6'da sunulmuştur. Bu bulgular PTE'ye özgün değildir. PTE saptanan ve dışlanan hastalarda grafi bulguları arasında fark olmadığı gösterilmiştir⁶⁷. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, akciğer

grafisinde hiler genişleme saptanmasının ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu ile korele olduğu gösterilmiştir⁶⁸.

Elektrokardiyogram (EKG)

Pulmoner tromboembolizm olgularında saptanabilecek EKG bulguları Tablo 7’de yer almaktadır⁶⁹. Bu bulgular PTE için özgü değildir; daha çok miyokard infarktüsü, perikardit gibi ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların tanınmasında önem taşırlar. Nonmasif (düşük riskli) PTE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir. Orta ve yüksek riskli PTE olgularında, akut sağ ventrikül yüklenmesi ve iskemiye ilişkin EKG bulgularına sıkça rastlanır.

Tablo 6: 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 (Westermark işareti)

PTE: Pulmoner tromboembolizm

Tablo 7: 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 ventrikül yüklenme bulguları:
• V1-V3 ya da V4’e kadar T dalgasında negatifleşme,
• V5’de S dalgası,
• Sağ dal bloğu,
• V4-6’da ST çökmesi,
• V1, aVR ve DIII’de ST yükselmesi

PTE: Pulmoner tromboembolizm; EKG: Elektrokardiyografi

Arter Kan Gazları

Akut PTE 'li hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanmaktadır. Ancak solunumsal alkalozun akciğer ödemi, pnömoni, gebelik ve sepsis gibi birçok durumda oluşabileceği unutulmamalıdır. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir ;ancak hastaların % 20'sinde AKG ve gradiyent normal olabilir⁷⁰. Arteriyel kan gazları, hastalığın ciddiyeti hakkında da bir fikir verebilir. Arteriyel oksijen saturasyonu %95 ve üzerinde ise mortalite hipoksemik hastalara göre daha düşüktür⁷¹.

D-dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür. D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür. Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, malign hastalıklar, ağır infeksiyonlar, Lupus , gebelik gibi durumlarda da D-dimer düzeyi yüksek bulunabilir. D-dimer'in yüksek değerlerde bulunması her zaman PTE tanısını doğrulamaz. Bu nedenle tanısal algoritma kullanılmadan gereksiz ileri inceleme yapılmamalıdır. ELISA gibi kantitatif yöntemlerle çalışılan D-Dimer negatifliği, özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan, klinik olasılığı düşük ve orta olan hastalarda, PTE'nin dışlanması için kullanılabilir⁷². Klinik olasılık ve D-dimer birlikte değerlendirildiğinde, tanı için ileri işlemler %30 oranında azaltılabilir⁷³. 3306 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada, D-dimer'i negatif (<500 µg/L) ve Wells kriterlerine göre PE olası-değil (Skor ≤4) olduğu belirlenmiş hastalarda, 3. ayın sonunda, çok düşük (%0,4) oranda nonfatal PE görülmüştür⁷⁴. Yüksek riskli PTE'de D-dimer tanı amacı ile kullanılmaz. Klinik riski yüksek olan hastalarda D-dimer düzeyi normal dahi olsa PTE dışlanamaz. Hastanede yatan, yaşlı ve komorbiditesi bulunan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşüktür. Yaşa göre D-dimer testinin özgüllüğü değişir. Genç (<50 yaş) hastalarda özgüllük %49-67 iken, yaşlı (≥80 yaş) hastalarda %0-18'e düşer. Bu nedenle PTE düşünülen 50 yaş üzeri hastalarda D-dimer eşik değerleri yaşa göre düzeltilerek kullanılmalıdır. Düzeltme "yaş x 10 µg/L" formülü kullanılarak yapılır⁷⁵. Örnek verecek olursak, 80 yaşındaki bir hastanın eşik değeri 800 µ/L olarak kabul edilmelidir.

Akciğer Sintigrafisi

Önceleri kullanımı çok yaygın olan akciğer sintigrafisi, özellikle çok detektörlü (≥ 4) bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi sonrası, daha az sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Sintigrafisi, BT anjiyografi bulunmayan hastanelerde, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat spiral BT'nin tanı sağlamadığı (nondiagnostik bulunduğu) durumlarda, kontrast madde allerjisi öyküsü veya böbrek yetersizliği olan hastalarda alternatif bir tanı yöntemidir. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir⁷⁶. Amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vb.) plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir. Bu durumlarda ventilasyon sintigrafisi, akut PTE dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen, ancak ventile olmayan anormal akciğer sahalarını göstererek perfüzyon sintigrafisinin özgüllüğünü artırır. Eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan ve akciğer grafisi normal olan PTE kuşkulu hastalarda, çekilecek perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması, PTE tanısının dışlanması için yeterlidir⁷⁷. Normal sintigrafi bulguları saptanan PTE kuşkulu hastalarda PTE riski %1'in altında bulunmuştur. Ancak PTE şüphesi olan hastaların sadece %25'inde sintigrafisi normal bulunmuştur⁷⁸. Pulmoner tromboembolizm sonrası endojen trombolitik aktivite nedeniyle, tıkalı damarlarda hızlı bir reperfüzyon gelişir. Bundan dolayı PTE'den kuşkulanan hastalarda sintigrafi mümkün olduğu kadar erken (ideali ilk 24 saat içinde) çekilmelidir.

Spiral BT-Anjiyografi

Kontrastlı spiral BT anjiyografisi, 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. Tek kesitli BT'de subsegmental trombüs saptanma sıklığı %4,7 iken, çok kesitlide bu oran %9,4 olarak bulunmuştur. İki bin yirmi hastayı içeren ve çok detektörlü spiral BT ile yapılan bir metaanalizde trombüs

saptanmayan hastalarda 3 ay sonunda VTE sıklığı %1,2 ve fatal PTE sıklığı ise %0,6 olarak bulunmuştur⁷⁹. Kontrastlı çekim için kreatinin değerlerine dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezliği olan ve kreatinin klirensi 50 mL/ dakika altındaki hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir. Bilgisayarlı tomografi anjiyografi ile akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda, BT anjiyografinin daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır. Yine bu tekniğin sintigrafiye göre önemli bir avantajı, vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir. Bu da ayırıcı tanıda önemlidir⁸⁰.

Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

Pulmoner tromboembolizm büyük ölçüde alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanır. Pulmoner tromboembolizm kuşkulu hastada, alt ekstremitte ultrasonografisinin pozitif bulunması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını sağlar. Derin ven trombozu araştırmak için en sık kullanılan teknikler arasında alt ekstremitelerin venöz kompresyon ultrasonografisi, iki yönlü ve renkli Doppler ultrasonografi (USG) yer alır. Günümüzde DVT şüphesi olan hastalarda, ilk sırada yapılması gereken görüntüleme yöntemi kompresyon ultrasonografisi (KUS)'dir. Kompresyon ultrasonografisinin proksimal DVT için duyarlılığı %95, özgüllüğü ise %98 civarındadır⁸¹. 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. Tedavi edilmeyen distal trombüs, proksimale doğru büyüyeceğinden dolayı ultrasonografinin en azından bir hafta sonra tekrarı, yöntemin tanı değerini artırır⁸².

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme tekniği, pulmoner arterler içinde trombüsün doğrudan görüntülenmesini sağlar. Görüntü elde etmek için gereken zaman kısadır, gadolinum kullanılarak anjiyografik görüntüleme elde edilebilir. Bu teknik renal bozukluğu veya kontrast maddeye karşı allerji öyküsü olan hastalarda,

BT anjiyografiye alternatif olarak kullanılabilir. Manyetik rezonans, diğer tekniklerle görüntülemenin güç olacağı pelvis içi damarlardaki ve vena kava inferiordaki trombüslerin saptanması için yararlı olabilir. İyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeni ile gebelerde kullanılabilir. Ancak hareket artefaktlarının yarattığı görüntüleme sorunları nedeniyle spiral BT'den daha az kullanılır. Subsegmental pulmoner arterleri göstermede etkinliği düşüktür. PIOPED III çalışmasında MRG'nin %25 oranında teknik olarak yetersiz olduğu saptanmıştır⁸³.

Ekokardiyografi

Pulmoner tromboembolizm olgularının yaklaşık %30- 40'ında sağ ventrikül disfonksiyonu saptanır. Transtorasik ekokardiyografi (TTE), masif/submasif PTE'de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde ve masif PTE ile karışabilen; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır. Sağ ventrikül dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ atriyumda mobil trombüs varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale varlığı, PTE'li hastaların ekokardiyografilerinde gözlenebilecek değişikliklerdir. Ancak bu bulgular esas olarak yüksek riskli PTE'de gelişir ve PTE'nin ağırlığını gösterir⁸⁴. Erken mortalite riski yüksek bu alt grubun belirlenmesinde, ekokardiyografik incelemenin yeri önemlidir. Ekokardiyografide diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının, $\geq 0,9$ olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur⁸⁵. Transözefageal ekokardiyografi, sağ kalp ve özellikle sol ana pulmoner arter proksimalindeki büyük trombüsler ve tıkanmaları transtorasik ekokardiyografi'ye göre çok daha iyi gösterir⁸⁵. Ekokardiyografi, şok tablosu ile acil servise gelen, masif embolizmden kuşku edilen ancak BT çekilemeyen olgularda, yapılacak ilk inceleme olmalıdır. Ekokardiyografinin duyarlılığı, yapan kişinin bu konuda tecrübeli olmaması durumunda ve eşlik eden kardiyopulmoner hastalıklar varlığında azalmaktadır. Hastaların eski ekokardiyografi sonuçları ile karşılaştırma yapılması, gereksiz ileri incelemeleri engelleyebilmektedir.

Pulmoner Anjiyografi

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, PTE'de kesin tanı sağlayan, altın standart test olarak kabul edilir. Ancak selektif pulmoner anjiyografi bile subsegmental arterlerdeki trombüsler için tanısız olamayabilir. Konvansiyonel anjiyografide mortalite oranı %0,5, majör morbidite oranı %1 civarındadır. Bu nedenle konvansiyonel anjiyografiden mümkün olduğunca kaçınılmaktadır⁸⁶. Özellikle trombolitik uygulanacak hastalarda kanama riskini artırır. Yüksek klinik olasılıklı hastalarda noninvazif tanı yöntemleriyle PTE tanısının dışlanamadığı olgularda endikedir. Ayrıca kateter ve cerrahi embolektomi öncesi, trombüs yaygınlığının gösterilmesi amacıyla da yapılması önerilmektedir.

Konvansiyonel Venografi

Kontrast venografi, alt ekstremitte ve daha üstündeki DVT tanısı için altın standarttır. PTE'den kuşkulandığında, görüntüleme tekniklerinin kullanımıyla kesin tanıya ulaşamadığı durumlarda, DVT araştırılması için venografi son çare olarak uygulanabilir. Klasik venografi ile ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Bu nedenle, günümüzde yerini giderek noninvazif bir teknik olan BT venografiye bırakılmaktadır.

Belirteçler

Pulmoner tromboembolizm olgularında lökositoz, serum LDH, troponinler, natriüretik peptitler, CRP ve AST düzey artışı ile sedimantasyon hızında artış saptanabilir. Ancak bu bulgular, PTE için özgün değildir. Prokalsitonin, pnömoni ve PTE ayırımında kullanılabilen bir belirteçtir.

Kardiyak Troponinler

Kardiyak troponin T ve I kardiyak kaslara spesifik enzimlerdir. Yüksek riskli (masif) PTE'ye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta sağ ventrikül kaslarında mikroinfarktüsler oluşabilir. Bu alanlardan

troponin salınımı artar. Artmış serum troponin düzeyi sağ ventrikül disfonksiyonunu göstermektedir. Bazı hastalarda kardiyak troponin salınması 6-12 saat kadar gecikebilir. PTE'ye bağlı serum troponin artışı, 40 saat içinde normale döner. cTnT'nin artmış olması erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur⁸⁷.

Natriüretik Peptidler

Beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP), ventrikül kaslarındaki hücrelerden yüksek ventrikül dolma basıncı olduğunda salınırlar. Dolayısıyla sağ ventrikül kas liflerinde gerilme ve miyokardial hipoksemi olduğunda, seruma salgılanan BNP miktarı artabilir⁸⁸. Beyin natriüretik peptid yüksekliğinin, sağ ventrikül disfonksiyonu ve erken mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir⁸⁹. Troponin, BNP ve NT-proBNP ölçümleri, prognostik değerlendirme amacıyla masif ve submasif PTE olguların nonmasif olgulardan ayırt edilmesinde yararlı olabilmektedir. Ancak bu belirteçlerin KOAH alevlenmesi, sepsis, akut böbrek yetmezliği, travma, rabdomiyoliz ve konjestif kalp yetmezliği gibi durumlarda da yükseldiği unutulmamalıdır⁹⁰.

2.1.7.2.Tanısal yaklaşım ve klinik tabloya göre Pulmoner Emboli sınıflandırması

Pulmoner tromboembolizm (PTE) kuşkusu ile başlanan antikoagülan tedavinin yüksek kanama riski taşıması, tanının en kısa sürede doğrulanmasını ya da dışlanmasını gerektirmektedir. Klinik bulguların nonspesifik olması, klinik tanıyı çoğu kez olanaksız kılar. Pulmoner anjiyografi invaziv, kolay ulaşılamayan ve bazen yorumlaması zor bir tanı yöntemidir. Pulmoner tromboembolizm kuşkusu ile incelenen geniş hasta serilerinde PTE prevalansı, %10-35 gibi düşük oranlarda bulunmuştur⁹¹. Bu nedenlerle invazif tanı yöntemlerine gereksinimi büyük ölçüde ortadan kaldıran, acil birimlerde, hastane yatışlarında, yoğun bakım ünitelerinde test edilen, noninvaziv tanı stratejileri; klinik değerlendirme, D-dimer, alt ekstremite kompresyon ultrasonografisi, spiral BT anjiyografi ve ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi gibi yöntemlerin değişik kombinasyonlarını barındırır⁹². Algoritma seçiminde; hekimin sahip olduğu yerel olanaklar, bu incelemeleri yapan kişilerin

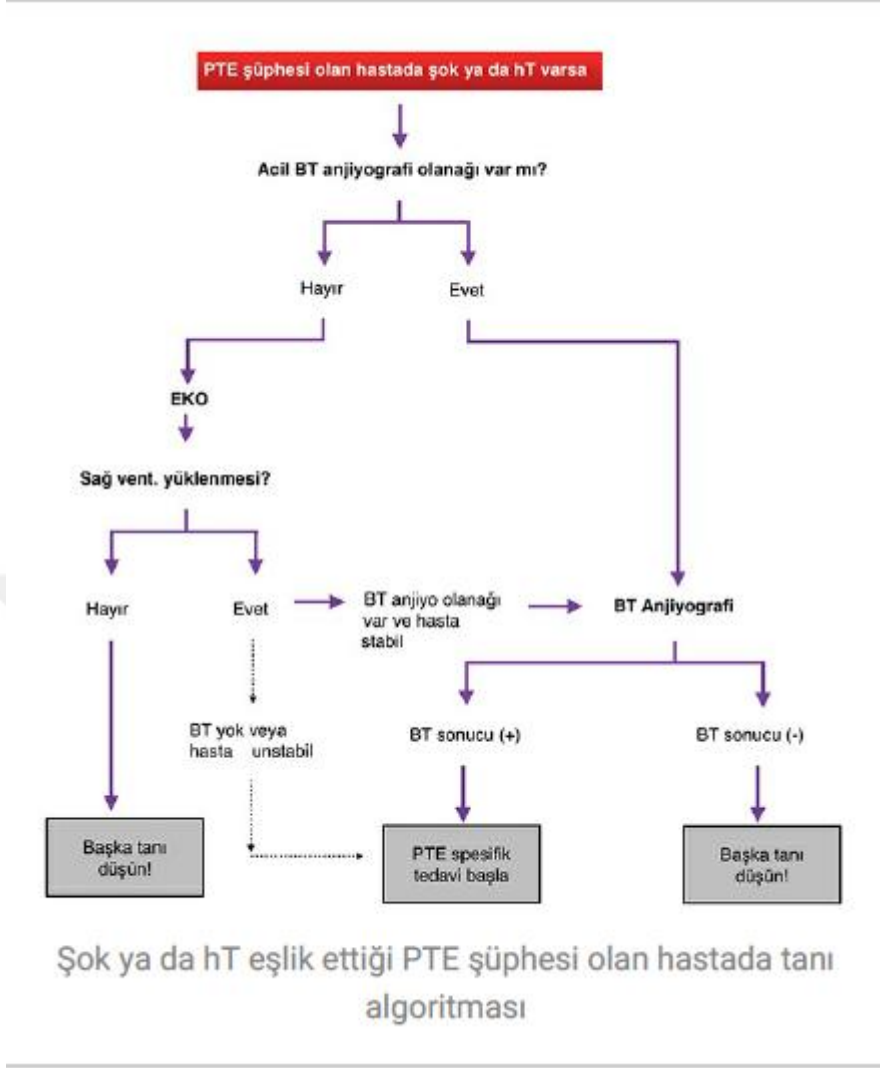
tecrübesi, maliyet ve kullanılan testlerin kanıta dayalı güvenilirlik oranları göz önüne alınmalıdır. Tanısal algoritmaların çoğu, hemodinamik olarak stabil olan ayakta hastalara yöneliktir. Tanı stratejileri; klinik tabloya, yaşa, akciğer rezervine, ek hastalıkların varlığına, şiddetine ve ilgili birimin olanaklarına göre farklılıklar gösterebilir. Örneğin; nefes darlığı ve çarpıntı yakınması ile polikliniğe başvuran, akciğer grafisi normal bulunan PTE kuşkulu genç bir hastada, klinik olasılık skorlaması ile birlikte D-dimer ve gerekirse görüntüleme yöntemi olarak perfüzyon sintigrafisini içeren bir yaklaşım uygulanırken; Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve solunum yetmezliği nedeniyle serviste yatan bir hastada, ilk inceleme olarak doğrudan bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi istenebilir. Gebelerde akut PTE kuşkusu varlığında farklı bir strateji izlenir. Buna karşılık hipotansiyon ve şok tablosu ile acil polikliniğe başvuran, bilinci kapalı ve hemodinamisi stabil olmayan bir hastada, öncelikle ekokardiyografi ile doğrudan yüksek riskli PTE'den kuşkulandırılabileceği gibi, kardiyojenik şok veya kalp tamponadı gibi ayırıcı tanıya giren hastalıklar da dışlanabilir.

Acil Polikliniğe Ayaktan Başvuran Pulmoner Tromboembolizm Kuşkulu Stabil Hastalarda Tanı

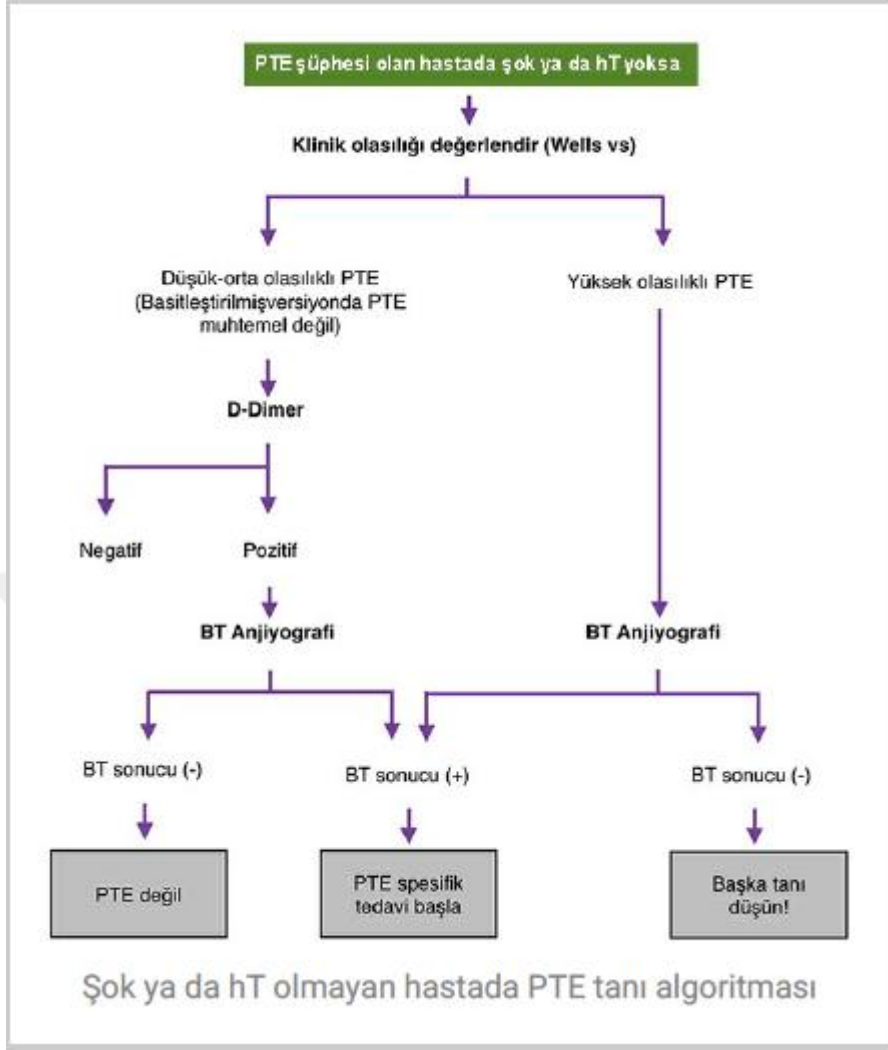
Pulmoner emboliyi düşündürülen semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalardaki PTE prevalansı yaklaşık %30 civarındadır⁹³. Bu nedenle algoritmik yaklaşımda ilk aşama; PTE'nin dışlanması ve gereksiz tanısal testlerin uygulanmasının önlenmesidir. Düşük maliyet nedeniyle öncelikli olarak klinik olasılık değerlendirmesi (Wells veya modifiye Geneva kriterleri) ve D-dimer testi kombinasyonu kullanılır. Bu dışlama stratejisinin genç ve ek hastalığı bulunmayan hastalarda güvenilirliği yüksektir. Acil polikliniklere ayaktan başvuran hastalarda, klinik skorlama ve D-dimer düzeyinin beraber değerlendirilmesi yapılmadan, BT veya sintigrafi istenmesi halinde, %5-10 yanlış pozitif PTE tanısı konulabilmektedir⁹⁴. Klinik skorlamanın yüksek olasılıklı (veya PTE olası) olarak bulunduğu hastalarda, D-dimer incelemesi yapılmadan, görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilir (Şekil 1). Pulmoner emboli ilk aşamada dışlanamadığında, ya da hasta başlangıçta yüksek klinik olasılıklı ise, multidetektörlü bilgisayarlı tomografi

(MD-BT) anjiyografi, V/Q sintigrafisi ve alt ekstremite kompresyon USG gibi görüntüleme yöntemleri ile tanı doğrulanmalı ya da dışlanmalıdır (Şekil 1, 2). MD-BT Anjiyografi Günümüzde çok detektörlü BT (detektör sayısı >4), çok kesitli çekimler ve rekonstrüksiyon teknikleri sayesinde bu aşamada öncelikli olarak başvurulmuş görüntüleme yöntemidir. Tanı için en az bir segmental trombus varlığı gösterilmelidir. Detektör sayısı >64 olan spiral BT incelemesi ile subsegmenter düzeyde de güvenli sonuç alınmaktadır⁹⁵. Klinik olarak düşük/orta olasılıklı değerlendirilen hastalarda, tek detektörlü BT'nin normal bulunması tek başına PTE'yi dışlamaya yetmez. Bu durumda PTE'nin dışlanması için alt ekstremite USG ile proksimal trombusun negatif bulunması gereklidir. Buna karşılık çok detektörlü BT, aynı durumdaki PTE kuşkulu hastalarda tek başına dışlama için yeterli olabilir⁹⁶.

Pulmoner tromboembolizm olgularının yaklaşık %30-50'sinde, alt ekstremite kompresyon ultrasonografisi ile trombus varlığı saptanmıştır⁹⁷. Özellikle renal yetersizlik, kontrast alerjisi ve gebelik gibi rölatif kontrindikasyonlar varlığında, MD-BT öncesi alt ekstremite ultrasonografi incelemesi, antikoagülan tedavi başlanması için tanı koydurucu olabilir⁹⁸. MD-BT anjiyografi yerine ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisi kullanılması bir seçenektir. Özellikle BT'ye göre daha az radyasyon riski taşınması nedeniyle, genç kadınlarda, göğüs kanseri riskini azaltmak amacıyla tercih edilebilir. Başlangıç incelemesinde akciğer grafisi normal bulunan genç hastalarda, BT anjiyografi yerine V/Q sintigrafisi veya tek başına perfüzyon sintigrafisinin tanı değeri yüksektir⁹⁹. Başlangıçta hemodinamisi stabil olduğu halde ciddi hipoksi, EKG'de anterior prekordiyal derivasyonlarda T negatifliği, ST değişiklikleri, S1 Q3 T3 veya psödoinfarktüs paterni (QR) saptanan, sintigrafide bilateral yaygın segmenter tutulum veya spiral BT anjiyografide bilateral santral damarlarda yaygın trombus gözlenen veya BNP, Pro-BNP ve troponin T gibi kardiyak belirteçleri pozitif saptanan hastalar, submasif PTE (ESC 2014 klavuzunda bu grup orta riskli olarak adlandırılmıştır.) grubuna girebileceklerinden dolayı, bu hastalara ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır¹⁰⁰. Yüksek klinik olasılıklı hastalarda ilk iki aşamada, ek testlere rağmen, PTE tanısı hala doğrulanmamış veya dışlanamamış ise, bu durumda pulmoner anjiyografi indikasyonu vardır.



Şekil 1.Yüksek riskli (şok ve/veya hipotansiyonun eşlik ettiği) PTE şüphesi olan hastalarda tanı algoritması¹²⁴



Şekil 2. Orta-düşük riskli (şok ve/veya hipotansiyonun eşlik etmediği) hastalarda PTE tanı algoritması¹²⁴

Hastanede Yatan Pulmoner Tromboembolizm Kuşkulu Hastalarda Tanı

Hastanede yatan, özellikle yaşlı ve ek hastalığı bulunan hastalarda, D-dimer testi, çoğunlukla PTE dışı nedenlerle pozitif olabilir. Yaşlı, altta yatan ağır ek hastalığı bulunan PTE kuşkulu hastalarda, klinik skorlamanın prediktif (öngörücü) değeri ve D-dimer testinin güvenilirliğini azalmaktadır. Günümüzde, yatan hastalarda PTE kuşkusu varsa ilk inceleme olarak multidetektör (≥ 4) spiral BT anjiyografi önerilir. Mobilizasyonu zor hastalar için, BT veya sintigrafi öncesi yatak başı uygulanabilen Doppler USG ile derin ven trombozunun saptanması, erken tanı

açısından önemli bir avantaj sağlar. Yaş arttıkça ve kronik kardiyopulmoner hastalık (özellikle KOAH) varlığında nondiyagnostik sintigrafi oranı yükselir. Ayrıca bu durumlarda, yüksek olasılıklı perfüzyon sintigrafinin pozitif beklenen değeri de düşer¹⁰¹. Bu nedenle yaşlı ve kardiyopulmoner hastalığı bulunan PTE kuşkulu hastalarda önerilmemekle birlikte, sintigrafi kullanılacak ise mutlaka ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi birlikte yapılmalıdır.

Yüksek Riskli PTE Düşünülen Hastalarda Tanı (masif PTE)¹²⁴

Yüksek riskli PTE olgularında ölümlerin %50'den fazlası, ilk 1 saat içinde gelişmektedir¹⁰². Ani dispne, siyanoz, akut sağ kalp yetersizliği bulguları ve hipotansiyon gibi bulgularla yüksek riskli PTE'den kuşulanılan 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 (Şekil 1). Bu inceleme ile bazen intrakardiyak trombüs gözlenebilir¹⁰³. 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 gibi anomaliler, intrakardiyak ve ana pulmoner arterlere ilişkin trombüsleri, transtorasik ekokardiyografiden daha iyi görüntüleme olanağı sağlayabilir.

2.1.8. Pulmoner Emboli Tedavisi

Pulmoner tromboembolizm klinik kuşkusu orta ve yüksek olan hastalarda, öncelikle erken kötü prognoz için hastalık riski ve kanama riski birlikte

değerlendirilmelidir. 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) ilaçlardan direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, apiksaban veya edoksaban kullanılabilir. Orta düzeyde klinik kuşku varlığında tanısız testler 4 saatten geç, düşük klinik kuşku hastalarda 24 saatten geç sonuçlanacak ise, aksi kanıtlanana kadar yine antikoagülan tedavi başlanması önerilmektedir. Yüksek riskli PTE kuşkusunda yüksek doz (aPTZ>80s düzeyinde tutacak şekilde) anfraksiyone heparin başlanmalıdır¹⁰⁴. Tanı kesinleştiğinde heparin tedavisi en az beş gün sürdürülmelidir. Başlangıç tedavisi rivaroksaban için 3 hafta, apiksaban için 7 gündür. Antikoagülan tedavinin kontraindike olduğu durumlarda vena kava inferior filtreleri takılmalıdır (Şekil 3).

Kanıtlanmış düşük ve orta riskli olgularda, tedaviye ilk 24 saat içinde geleneksel oral antikoagülan (kumadin) eklenir. Kanama riski düşük olanlarda ilk 2 gün, 10 mg verilmesi INR'nin istenen değere (2-3) daha çabuk ulaşmasını, dolayısıyla hastane yatış süresinin kılmasını sağlar. Kanama riski taşıyan ve özellikle 75 yaşın üzerindeki hastalarda varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması daha güvenli bulunmuştur. Ardışık olarak iki gün INR değeri 2,0- 3,0 arasında bulunduğunda, heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagülan ile 3-6 ay (en az üç ay) devam edilir.

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

Hipotansiyon ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği yüksek riskli, PTE tanısı doğrulandığında, majör kontraindikasyon yok ise trombolitik tedavi uygulanır. Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda daha sonra aPTZ kontrolü ile bolus dozu yapılmadan standart heparin infüzyonuna geçilir. Trombolitik tedaviye kontraindikasyon bulunan veya yanıt alınamayan yüksek riskli PTE'li olgular, kateter veya cerrahi embolektomi açısından değerlendirilmelidir (Şekil 3).

Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan submasif PTE olgularında, primer trombolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır. Risk değerlendirmesi yapılarak; seçilmiş submasif PTE olgularında, eğer kanama riski yüksek değilse ve klinik kötüleşiyor ise kurtarıcı trombolitik tedavi başlanması önerilmektedir¹⁰⁴. Akut PTE olgularında erken (30 günlük) kötü klinik seyrin tahmininde pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI) skorlaması ya da bunun basitleştirilmiş formu olan sPESI skorlaması ile yapılan risk değerlendirmesine göre, önerilen tedavi stratejisi Şekil 2’de görülmektedir¹⁰⁵. Hipotansiyon veya şok kliniğinin olması hastanın yüksek riskli olduğunu gösterir. Bu hastaların birincil tedavisi hızla reperfüzyonun sağlanması amacı ile; trombolitik tedavi veya alternatif olarak cerrahi ya da perkütan girişimle katater embolektomidir.

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. Pulmoner embolizm şiddet indeksi skorlamasının sınıf III ve IV veya sPESI ≥ 1 hesaplanması mortalite riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Bu grupta ekokardiyografi veya MD-BT anjiyografi ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan orta riskli PTE olguları, kardiyak biyobelirteç pozitifliği durumunda yüksek riskli olarak değerlendirilirler. Bu grupta yer alan hastaların antikoagülan tedavi altında yakın izlenmesi ve hemodinamik bozukluk bulguları saptandığında, kurtarıcı trombolitik tedavi uygulanması önerilmektedir. Bu hastalara trombolitik tedavi başlanırken, özellikle yaşı 75 ve üstü olan hastalarda majör kanama (özellikle serebral) riskinin yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Yaşlı hastalarda, yarı doz trombolitik tedavi veya kanama riski yüksek ise sistemik trombolizis yerine alternatif olarak cerrahi embolektomi veya perkütan girişimsel kateter teknikleri ile tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir¹⁰⁵. Orta-düşük riskli hastalara trombolitik tedavi önerilmemektedir.

Erken Taburculuk ve Evde Tedavi

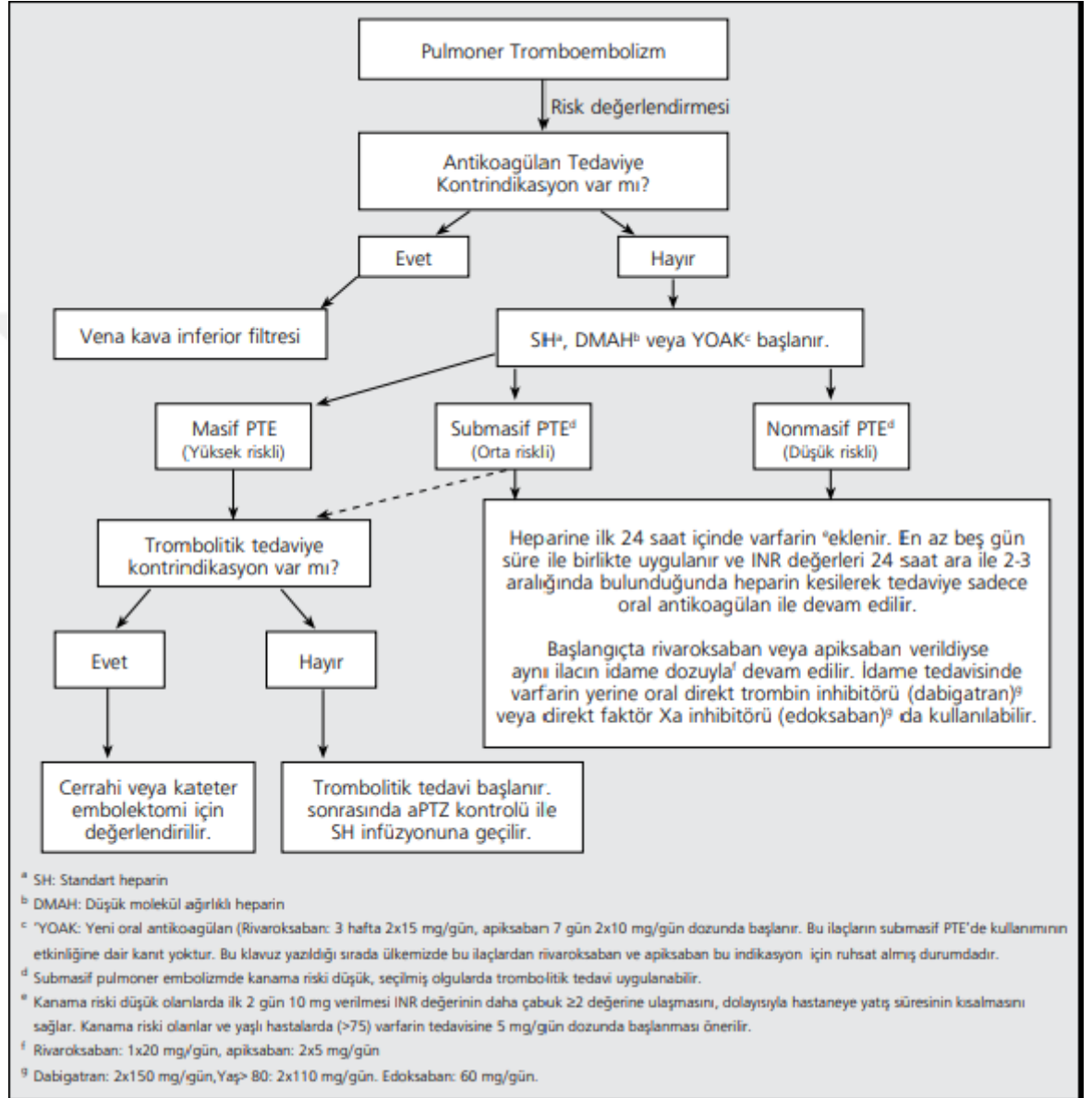
Klinik çalışma sonuçları ve bazı kohort çalışmaları; ayaktan tedavi ile hastanede yatarak tedavi karşılaştırıldığında, komplikasyon riski düşük hastalarda

tedavi etkinliği ve güvenlik (nüks, kanama ve mortalite) açısından fark olmadığını göstermiştir¹⁰⁶. Klinik olarak stabil, kardiyopulmoner rezervi iyi olan, klinik risk skoru düşük (PESI, sPESI), gerektiğinde tedavi merkezine ulaşımı kolay ve tedaviye uyumlu hastaların erken taburcu edilmeleri (5 günden sonra) veya evde tedavileri düşünülebilir. Bu şekilde hastaların %13-51'i evde tedaviye uygun bulunmuştur¹⁰⁷. Evde tedavide genellikle DMAH ve K vitamini antagonistleri kullanılmaktadır. Ancak günümüzde, tedavinin hem akut, hem de idame dönemlerinde aynı ilaçla antikoagülasyona olanak tanıyan, yeni oral antikoagülanlar (rivaroksaban, apiksaban gibi) da kullanılabilir.

Rastlantısal PTE ve İzole Subsegmenter PTE'de Tedavi

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu olmadan malignite tanısı amacıyla çekilen torasik MD-BT'de rastlantısal olarak %5'e kadar asemptomatik PTE saptanmaktadır. Malignitelere bu şekilde saptanan çoğu PTE, genellikle lobar ve segmenter dağılım gösterir. Buna karşılık, semptomatik ve rastlantısal PTE ile karşılaştırıldığında nüks, mortalite ve komplikasyon yönünden fark bulunmamıştır¹⁰⁸. ACCP rehberi asemptomatik/rastlantısal PTE'nin semptomatik PTE gibi tedavi edilmesini önermektedir¹⁰⁹. Çok detektörlü bilgisayarlı tomografi (MD-BT), tek detektörlü BT ile kıyaslandığında subsegmenter PTE tanısı için oldukça yüksek duyarlılığa sahiptir. PTE kuşkusu olan hastalarda MD-BT'de %1-5 oranında izole subsegmenter PTE saptanmaktadır. Günümüzde semptomatik subsegmenter PTE'nin klinik önemi ve tedavi konusu tartışmalıdır. Buna karşılık asemptomatik hastaların bile çoğuna antikoagülan tedavi uygulanmakta ve bu nedenle gereksiz kanama komplikasyonu riski ile karşılaşılmaktadır¹¹⁰. Bir meta-analizde PTE kuşkusu ile yapılan tek detektörlü ve multi detektörlü BT incelemesinde izole subsegmenter PTE insidansı, sırasıyla %4,7 ve %9,4 bulunmuştur¹¹⁰. Bir çalışmada tedavi başlanmayan hastalarla başlananlar arasında 3 aylık takipte VTE insidansı arasında fark bulunmamıştır¹¹⁰. Seri alt ekstremitte doppler ultrasonografide DVT saptanmayan ve antikoagülan başlanmayan izole subsegmenter PTE'li hastalarda 3 aylık takipte PTE nüksü saptanmamıştır. Yüksek riskli olmayan PTE kuşkulu hastalarda izole subsegmenter PTE saptandığında, tüm bacak veya seri alt ekstremitte USG incelemesi

negatif ise tedavi başlanmaması kararı ağırlık kazanmaktadır. Bu hastalarda kanama riski dikkatle değerlendirilmelidir. Kanser veya geçirilmiş VTE öyküsü gibi yüksek riskli durumlarda izole subsegmenter PTE'nin genellikle semptomatik ve non-subsegmenter PTE gibi tedavi edilmesi önerilmektedir¹¹¹.



Şekil 3. PTE'de tedavi yaklaşımı

2.1.9. Pulmoner Embolide Prognoz

Yüksek Riskli Hastalar

Yüksek riskli PE' ye 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. Bu hastalar, akut PTE olgularının %5'inden azını oluştururlar²⁶. Hipotansif PTE olgularında erken hastane mortalitesi en az %15'dir¹¹². Bu nedenle, bu hastalara hızla tanı konularak, öncelikle farmakolojik (veya alternatif olarak cerrahi ya da girişimsel) reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır.

Stabil Olgularda Prognostik Faktörler

Akut sağ ventrikül disfonksiyonu, akut PTE'de prognozu belirleyen en önemli faktördür. Emboli öncesi hastanın hemodinamik rezervi ve ek hastalıkların varlığı da erken prognozu etkiler. Hemodinamik olarak stabil akut semptomatik PTE olgularında, en sık kullanılan prognostik faktörler Tablo 8'de görülmektedir.

Düşük Riskli Hastaların Belirlenmesi

Akut PTE hastalarının %80'i başvuru sırasında normal sistemik arteriyel basınca sahiptir¹¹³. 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 altındadır¹¹³. Prognostik değerlendirmede çeşitli klinik skorlamalar kullanılmaktadır. Bu skorlamalar; özellikle bir aylık erken mortalite, nüks ve nonfatal majör kanama gibi komplike klinik seyri tahmin etmede yardımcı olurlar. Bunlardan en günceli pulmoner embolizm şiddet indeksidir (PESI) (Tablo 9). Pulmoner embolizm şiddet indeksi skorlamasında sınıf I ve II, 30 günlük mortalite açısından düşük riskli, ayakta tedavi edilebilecek olan hasta grubunu belirlemede %97 gibi yüksek negatif prediktif (öngörücü) değere sahiptir¹¹⁴. Bununla birlikte 2014 ESC klavuzunda sistolik tansiyon < 90 mm/Hg ve/veya şok bulguları olan hastalar 'yüksek riskli'

olarak sınıflandırılırken , bu kriterleri karşılamayan hastalar orta-düşük riskli olarak kabul edilmektedir¹²⁴.

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 ve %25 olarak bildirilmiştir. Daha az komplike olan ve daha az sayıda parametreyi içeren basitleştirilmiş PTE şiddet indeksi (sPESI) de PESI indeksi ile aynı etkinlikte bulunmuştur²⁷. sPESI'nin=0 hesaplanması 30 günlük kötü prognoz için düşük riski, sPESI \geq 1 bulunması ise yüksek riski göstermektedir (Tablo 9).

Orta Riskli Hastalar

Akut PTE'li normotansif hastaların %27-56'sında, sağ ventrikül disfonksiyon bulguları saptanmaktadır¹¹⁵. 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 artmaktadır¹¹⁶.

Orta riskli PTE'li hastalara trombolitik tedavi yapılması tartışmalıdır. Ancak bu grupta mortalite %5-15 arasında değişmektedir¹¹⁷. Orta riskli PTE olguları içinde prognozu kötü, mortalite riski yüksek olan ve trombolitik tedavi verilmesi gereken alt grubunun belirlenmesi amacıyla ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Sağ Ventrikül Disfonksiyonu

Akut orta riskli (submasif) PTE olgularında transtorasik ekokardiyografi (EKO), sağ ventrikül disfonksiyonunu değerlendirmede altın standart yöntemdir. Sağ ventrikül disfonksiyonunu tanımlamada; sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikül duvarında hipokinezi, interventriküler septumun paradoks hareketi, triküspit yetmezliği, pulmoner arter çapının artışı ve sağ ventrikül diyastol sonu çapının, sol ventrikül diyastol çapına oranında artış gibi parametreler kullanılmaktadır²⁵. Akut PTE olgularında transtorasik EKO'da, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ile erken

mortalite ve kötü klinik seyir ilişkilidir . Güncel prognostik çalışmalarda çok detektörlü spiral bilgisayarlı tomografide, diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının $\geq 0,9-1$ bulunması, üç aylık mortalite artışı ile ilişkilidir. Retrospektif analizlerde BT'deki sağ ventrikül disfonksiyon bulguları ekokardiyografik bulgularla korelasyon göstermektedir¹¹⁸ .

Kardiyak Biyo-belirteçler

Kardiyak troponinler, miyokard hasarı ve kötü prognozla ilişkili belirteçlerdir. Çeşitli meta-analizlerde troponin düzeyi yüksek bulunan hastalarda komplike klinik seyir ve mortalite oranları, troponin düzeyi normal olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur²⁸. Yüksek duyarlılıklı troponin-T testinin normal bulunmasının, kötü prognozu belirlemedeki negatif prediktif değeri %98'dir²⁹.

Natriüretik peptidler (BNP, NT-proBNP), akut ve kronik kalp yetersizliğini ve kötü klinik gidişi belirlemek için kullanılan, nörohormonal aktivasyonu yüksek duyarlılıklı belirteçlerdir . BNP ve Pro-BNP, akut PTE'de hemodinamik bozukluk ve sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkilidirler³⁰. Diğer yandan bu testlerin akut PTE'de düşük düzeylerde bulunması, erken kötü prognoz için negatif öngörücü değeri yüksek bulunmuştur³⁰.

Kalp tipi yağ asidi bağlayan proteinin (H-FABP) yüksek bulunması, miyokard hasarının erken göstergesidir ve mortaliteyi belirlemede troponinlere göre daha değerli bir belirteçtir³¹. Ancak henüz rutin kullanımı yoktur.

Prognostik faktörleri özetleyecek olursak, normotansif PTE olgularında; klinik skorlamada riskin yüksek saptanması, sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığı veya kardiyak belirteçlerin yüksek olması gibi bulguların hiçbirisi tek başına, erken kötü prognoz riskini belirlemede yeterli değildir. Bazı kayıt ve kohort çalışmaları, bu yöntemlerin birlikte kullanılması durumunda prognostik değerlendirme sonuçlarının güçleneceğini göstermektedir³¹. Çok sayıda çalışmada ekokardiyografi veya BT anjiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu ile miyokard hasar belirteci olan troponin yüksekliği kombinasyonunun, erken mortaliteyi ve kötü klinik seyri belirlemede, tek başına var olmalarına göre daha etkin olduğunu gösterilmiştir^{25,28}.

İlk 30 günlük kötü prognoz için klinik risk düzeyleri tanımlanmaktadır¹¹⁹(Tablo 10). 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 ≥ 1 bulunan hastalar orta riskli olarak belirlenir. Orta riskli (submasif PTE'li) 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.¹²⁰

Tablo 8: Hemodinamisi stabil PTE olgularında kullanılan prognostik faktörler

Klinik parametreler
<ul style="list-style-type: none">• PESI skoru• Basitleştirilmiş PESI skoru
Sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri
<ul style="list-style-type: none">• Transtorasik ekokardiyografi• BT-anjiyografi• BNP, Pro-BNP
Trombotik yük belirteçleri
<ul style="list-style-type: none">• Rezidüel DVT• D-dimer
Miyokard hasar belirteçleri
<ul style="list-style-type: none">• cTnl veya cTnT• hsTnT• HFABP
<small>PESI: Pulmoner embolizm şiddet indeksi; BNP, Pro-BNP: Natriüretik peptidler; cTnl: Troponin I; cTnT: Troponin T; hsTnT: Yüksek duyarlıklı troponin; HFABP: Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein</small>

Tablo 9: Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI)

Değişken	Skor	
	Orijinal PESI	Basitleştirilmiş PESI
Yaş	Yaş/yl	1 (Yaş>80)
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser öyküsü	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1*
Kr. akciğer hastalığı öyküsü	+10	
Nabız \geq 110/dakika	+20	
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	+30	1
Solunum hızı \geq 30/dakika	+20	
Vücut ısısı <36°C	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
Arteriyel O ₂ saturasyonu <%90	+20	1

*Kronik kardiyopulmoner hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)

PESI		sPESI
Düşük risk	Yüksek risk	
Sınıf I: \leq 65	Sınıf III: 86-105	Düşük risk: 0
Sınıf II: 66-85	Sınıf IV: 106-125	Yüksek risk: \geq 1
	Sınıf V: >125	

sPESI: Basitleştirilmiş PESI

Tablo 10: Akut PTE'li hastalarda erken mortalite riskine göre sınıflama

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

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

^b Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyon kriterlerinin (sağ ventrikül dilatasyonu ve/veya diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranı >0,9 veya 1; sağ ventrikül duvarında hipokinezi, triküspit jet regürjitasyon hızının 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 anda kardiyak biyomarker pozitifliği veya sağ ventrikül disfonksiyon bulgusu saptandığında bu hasta orta-düşük risk grubuna dahil edilmelidir.

2.2. CHARLSON KOMORBİDİTE İNDEKS SKOR SİSTEMİ

Charlson Komorbidite indeks (CCI) skor sistemi (Tablo 11)¹²¹ 1987'de Charlson ve arkadaşları tarafından komorbid hastalık durumlarını sınıflayarak ve ağırlığını ölçerek mortaliteyi tahmin etmek için oluşturulmuş bir mortalite belirtecidir. Charlson ve arkadaşlarının tanımladığı indeksteki klinik durumlar New York Hospital İç Hastalıkları Kliniği'ne kabul edilen 559 hastanın gözden geçirilmesi ile ve ilişkili komorbiditelerin bir yıllık tüm nedenli mortalite ile ilişkilendirilmesiyle tanımlanmıştır. Birçok potansiyel komorbidite değişkenleri değerlendirildikten sonra 19 tıbbi durumun bir yıllık mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Hastalık yükünü ölçmek için Charlson ve arkadaşları bir yıllık mortalitenin rölatif riskine (RR) dayandırarak her komorbid duruma bir skor vermişlerdir. Başlangıçta meme kanserli hastalar için geliştirilen indeks, değerlendirmeler sonucunda Charlson ve arkadaşları tarafından hastalık yükünün bir belirteci ve mortalite tahmininde güçlü bir belirteç olabileceğini göstermiştir¹²¹.

Charlson ve arkadaşların yapmış olduğu orijinal makalenin 1987'de basımından sonra çalışma yaklaşık 5500 kez alıntılanmış ve indeks; kanser, böbrek hastalıkları, inme, yoğun bakım ve karaciğer hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli hastalık sub-gruplarındaki mortaliteyi ölçmesi için değerlendirilmiştir¹²². Bu çalışmalar istikrarlı bir şekilde charlson indeksinin mortalite için değerli bir prognostik belirteç olduğunu göstermiştir.

İndeks 1 – 6 arasında puanlandırılmış 19 tıbbi durum içermekte olup total skor 0 – 37 arasında değişir. İndeksin gelişim aşamasında her bir hastalık için mortalite 12 ay içinde bir rölatif mortalite riskine çevrilmiştir. Puanlama her bir durumun rölatif riskine göre kararlaştırılmıştır. Örneğin $RR < 1,2$ ise 0 puan, $RR \geq 1,2 - 1,5 <$ ise 1 puan, $RR \geq 1,5 - 2,5 <$ ise 2 puan, $RR \geq 2,5 - 3,5 <$ ise 3 puan ve iki durum için (metastatik solid tümör ve AIDS) ise 6 puan olarak kararlaştırmıştır¹²¹.

Puanlanan durumlar sonucunda ortaya çıkan skorlar toplam komorbidite skorunu elde etmek için kullanılabilir. CCI artan yaş için adapte edilebilir. CCI'nın doğrulama fazında yaş bir komorbid durumdan ölüm için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Sonuç olarak RR yaşamın her dekadında 2,4 artmıştır. Yine aynı kohorta CCI'nın her bir puan artışı rölatif ölüm riskinde 2,3 artışla gider. Artan yaşın

etkisini hesaplamak için 50 yaştan sonra her dekad için CCI skoruna 1 puan eklenebilir¹²¹.

CCI'nin derlemeleri güvenilir olduğu, mortalite ve ilerleme olmaksızın yaşam oranlarıyla çok iyi kolerasyon gösterdiği, kolay modifiye olabilirliği (özellikle yaş etkisine göre) öne sürülmektedir. CCI'nin temel kısıtlılıkları yalnızca indekste listelenen 19 durumdan alınan verileri içermesi, malign olmayan hematolojik hastalıkların (örneğin, anemi gibi) dışlanması ve 6 ayın altındaki sonuçlar için prediktif yeteneğinin azalmasıdır. CCI kolay kullanımı, hızlı puanlama, diğer indekslerden ayrılabilirliği ve yaygın kullanımı açısından önerilmektedir¹²³.



Tablo 11: Charlson Komorbidite İndeks Skor Sistemi

Skor	Tıbbi durumlar
1	✓ Myokard infarktüsü (hikaye önemli, sadece EKG değişikliği anlamlı değil)
	✓ Konjestif kalp yetmezliği
	✓ Periferik vasküler hastalık (aort anevrizması ≥ 6 cm ise dahil)
	✓ Serebrovasküler hastalık (orta düzey hasar ya da hasar olmaması ile TIA hikayesi olması)
	✓ Demans
	✓ Kronik pulmoner hastalık
	✓ Konnektif doku hastalığı / romatolojik hastalık
	✓ Peptik ülser
	✓ Hafif düzeyde karaciğer hastalığı (portal hipertansiyonsuz, kronik hepatit bu sınıfa dahil)
	✓ Hedef organ hasarı olmayan diabetes mellitus (sadece diyetle kontrol altında olanlar dahil değil)
2	✓ Hemipleji
	✓ Orta ya da ciddi böbrek hastalığı
	✓ Hedef organ hasarı olan diabetes mellitus (nefropati, retinopati, nöropati ve kontrolsüz diabetes mellitus)
	✓ Metastaz yapmamış tümör (tanıdan >5 yıl geçmişse dahil değil)
	✓ Lösemi (akut / kronik)
✓ Lenfoma	
3	✓ Orta ya da ciddi karaciğer hastalığı
6	✓ Metastatik solid tümör
	✓ AIDS

(kaynakça 121'den alınmıştır.)

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza, Eylül 2017 – Ağustos 2018 tarihleri arasında İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi acil servisine nefes dalığı, senkop, göğüs ağrısı şikayetleri ile başvuran ve yapılan tetkikler sonucunda pulmoner emboli tanısı konmuş toplam 85 hasta (36 E, 49 K; ort yaş 62.7 ± 17.5 yıl) dahil edildi. Pulmoner Emboli tanısı hastanın anamnezi, fizik muayene bulguları yanı sıra biyokimya, ekokardiyografi, pulmoner BT angiografi incelemeleri sonucunda konulmuştur. Çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Değerlendirme Komisyon Başkanlığı tarafından 1428 numaralı karar ile onaylanmıştır. Hastalar aydınlatmalı onam formu alınarak çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Tüm hastaların detaylı anamnezleri alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. Geçmiş tıbbi hikayeleri ve kullanmakta olduğu ilaç tedavileri detaylı olarak kaydedildi. Hastalar başvuru anında şok-hipotansiyon varlığına göre yüksek riskli (23 hasta, 12 E, 11 K; ort yaş; 67.0 ± 15.1 yıl) ve düşük-orta riskli (62 hasta, 24 E, 38 K; ort yaş; $60,5 \pm 18,3$ yıl) olarak gruplara ayrıldı. Hastalar Avrupa Kalp Cemiyeti 2014 kılavuzundaki bilgiler baz alınarak sistolik kan basıncı <90 mm/Hg altında olanlar ile şok ile başvuranlar yüksek riskli gruba alınırken, bu kriteri karşılamayanlar orta-düşük riskli gruba dahil edildi. Tüm hastaların yaş aralığı 18-99 arası idi. Çalışma kesitsel bir çalışma olup mevcut çalışma sürecinde ki hasta seçimi rastgele yapıldı; seçim esnasında yaş, cinsiyet, hastanın özgeçmişindeki hastalıkları, yatış tanıları, sigara içip içmemesi, vital bulguları kaydedildi.

Pulmoner emboli tanısı için verileri eksik olanlar ile net tanısı konulamayanlar, Charlson komoribidite indeksi parametrelerini tam olarak karşılayacak verileri olmayanlar, genetik olarak daha önceden tromboza meyilli hastalığı olduğu bilinen olgular, çalışmaya dahil olmak istemeyenler çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yatış süresi boyunca komplikasyonlar ve hastalığın gidişatı açısından yakın takip edilmesi yanı sıra taburcu olduktan sonra da 3-6 ayda telefonla aranarak hastalardan bilgiler elde edildi. Tekrar pulmoner emboli/aktif DVT geçirip

geçirmediği, yaşam kalitesi, tekrar hastaneye yatışının olup olmadığı, exitus olup olmadığı şeklinde bilgiler elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan venöz kan yolu ile laboratuvar değerleri (glukoz,üre,kreatinin, eGFR, ALT, AST,WBC, troponin, CK-MB ,D-dimer) ölçüldü. Hastaların boy ve kilosu ölçülerek BMI (kg/m^2)ve BSA [$0.007184 \times (\text{patient height in cm})^{0.725} \times (\text{patient weight in kg})^{0.425}$] değerleri hesaplandı. Tüm hastalara EKO uygulandı. PESI skorları online olarak <https://www.mdcalc.com/pulmonary-embolism-severity-index-pesi> sitesinden veriler girilerek elde edildi.

Laboratuvar çalışması

İç hastalıkları klinikleri ve koroner yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan ve çalışmaya kabul kriterlerinden geçen hastaların dosyaları taranarak rutin biyokimyasal parametreler retrospektif olarak elde edildi. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarındaki yapılmış kan sonucu veri olarak değerlendirmeye alındı.

Ekokardiyografi

Standart ekokardiyografik prosedürler hastanemiz ekokardiyografi laboratuvarında bulunan Philips EPIQ 7 (Philips healthcare, 3000 Minuteman Road, Andover, MA, USA) cihazı ile 2.5 MHz prob kullanılarak uygulanmıştır. Ölçümler Amerikan Kalp cemiyetinin kılavuzlarındaki standart ölçüm yöntemleri kullanılarak tek bir operatör tarafından alınmıştır. Ölçümler kaydedilirken 3 ayrı siklustaki ölçümlerin ortalaması alınmıştır. Ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson yöntemi ile ölçülmüştür.

BT angiografi

Hastaların BT angiografi sonuçları PE tanısı ile uyumlu olanlar hastane otomasyon sisteminden kaydedildi. Pulmoner emboli tanısı radyolog ve klinisyenlerin ortak görüşü ile konuldu.

Anket çalışması

Hastaların yatış anında tespit edilen mevcut hastalıkları ve yatış tanıları CCI skor sisteminde bulunan 19 çeşit tanı gruplarına göre ayırt edildi ve bu tanı gruplarına denk gelen puanların toplamı CCI skoru olarak belirlendi. İndeks online olarak [https://www.thecalculator.co/health/Charlson-Comorbidity-Index-\(CCI\)-Calculator-765.html](https://www.thecalculator.co/health/Charlson-Comorbidity-Index-(CCI)-Calculator-765.html) sitesinden hastaların ayrı ayrı verileri girilerek hesaplandı. Tanı gruplarının kapsadığı alt tanımlar, çalışmaya alınan bütün hastaların anamnezi, epikrizi, tanı için kullanılan görüntüleme ve girişimsel radyolojik raporları, laboratuvar sonuçları, patoloji raporları objektif olarak değerlendirilip kesinleştirildi. Tanı gruplarının kapsadığı alt tanımlar tek hekim tarafından tespit edilip gözlemci farklılıkları giderildi. Hastalar ayrıca CCI skorunun yüksekliğine göre orta-düşük ve yüksek olarak ayrıldı (1-2 düşük, 2-3 orta, >5 yüksek olacak şekilde). Düşük değerli hasta sayısı 4 gibi düşük sayıda olunca o hastalar da orta gruba dahil edildi.

İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 16.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma olarak verildi. Bağımsız iki grup arası karşılaştırmalar sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığında bağımsız T testi ile, sağlamadığı zaman ise Mann Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki oranları Ki Kare Analizi ile test edildi. Korelasyon analizleri, verilere göre Pearson's veya Spearman testi ile hesaplandı. Sağ kalım analizleri Kaplan Meier analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık **seviyesi p<0,05** olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

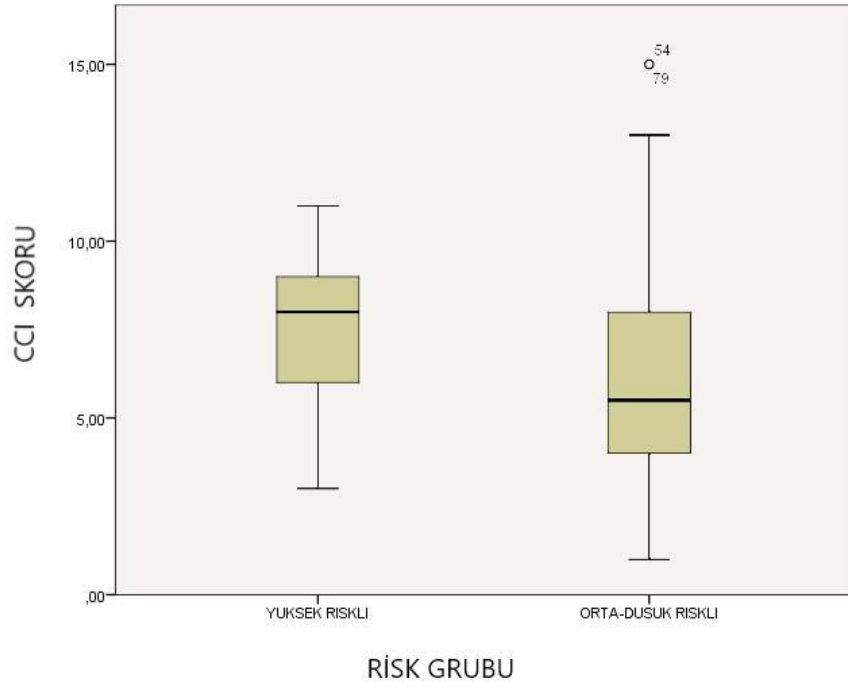
4.1. OLGULARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi acil servisine nefes dalığı, senkop, göğüs ağrısı şikayetleri ile başvuran ve yapılan tetkikler sonucunda pulmoner emboli tanısı konmuş toplam 85 hasta (36 E, 49 K; ort yaş 62.7±17.5 yıl) dahil edildi. Hastalar başvuru anında şok-hipotansiyon varlığına göre yüksek riskli (23 hasta, 12 E, 11 K; ort yaş; 67.0± 15.1 yıl) ve düşük-orta riskli (62 hasta, 24 E, 38 K; ort yaş: 60,5±18,3 yıl) olarak gruplara ayrıldı. Gruplar arasında başvuru anındaki sistolik kan basıncı dışında demografik veriler ve vital bulgular benzerdi. Sistolik kan basıncı yüksek riskli grupta düşük-orta riskli gruba göre beklendiği üzere düşüktü . CCI ve PESI skorları yüksek riskli grupta anlamlı yüksek saptandı (**p=0,008; p<0,001**) (Tablo12, şekil 4-5).

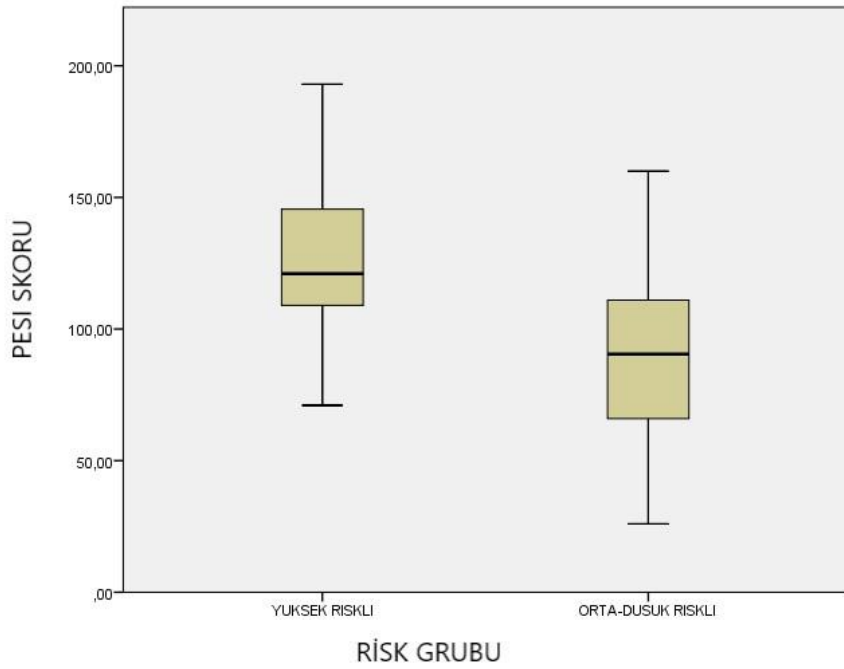
Tablo 12: Gruplar arası demografik veriler, PESI skoru ve CCI indekslerinin kıyaslanması

	Yüksek riskli grup (n=23)	Orta –düşük riskli grup (n=62)	P
Yaş (yıl)	67.0± 15.1	60,5±18,3	0,10
Mortalite (n)	9	24	0.54
Hastaneye başvuru (n)	7	7	0,05
Tekrarlayan emboli (n)	4	7	0.67
BMI (kg/m ²)	26.9±5.18	29.05±5.76	0,11
BSA (m ²)	1,83±0,19	1.94±0,22	0,50
PESI skoru	127,9±28,6	88,54±30,76	<0,001
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	84±8,54	130,2±18,31	<0,001
Diastolik kan basıncı (mm Hg)	54,78±11,65	77,30±11,0	0.98
Kalp atım hızı (atım/dk)	100,30±14,51	96,95±16,70	0,24
CCI	7,69±2.20	6,03±3,12	0,008
Sigara (n)	9	20	0.555
KAH (n)	5	8	0.318
HT (n)	16	33	0.178
DM (n)	9	19	0.462
DVT (n)	7	18	0.900
Operasyon hikayesi (n)	7	17	0.785
Kanser (n)	6	15	0.858
Gebelik (n)	-	1	0.542
İmmobilite (n)	10	22	0.502
İnme (n)	2	4	0.721

(p<0,05 anlamlı)(BMI:vücut kitle indeksi, BSA:vücut yüzey alanı , PESI:Pulmoner emboli şiddet indeksi, CCI: Charlson komorbidite indeksi ,BMI: Vücut kitle indeksi , BSA: Vücut yüzey alanı , DVT: Derin ven trombozu , DM: Diyabetes Mellitus tip 2, HT: Hipertansiyon HL:Hiperlipidemi , KAH: Koroner arter hastalığı, SVO:Serebro vasküler olay, PESI: Pulmoner emboli şiddet indeksi, CCI: Charlson komorbidite indeksi)



Şekil 4: Gruplar arasında CCI skorunun kıyaslanması ($p=0,008$)



Şekil 5: Gruplar arası PESI skorunun kıyaslanması ($p<0,001$)

Mortalite her iki grupta benzerdi (Yüksek riskli grupta mortalite %47,4, orta-düşük riskli grupta %55,8). Yüksek riskli gruptaki hastaların % 36 'sında, orta düşük riskli hastaların %29,2 sinde pulmoner emboli tekrarladığı saptandı. Taburculuk sonrası yüksek riskli gruptaki hastaların orta-düşük riskli gruba kıyasla anlamlı olarak daha fazla hastaneye yatış gerekliliği olduğu gözlemlendi (%63.6'ya karşın %29,2 **p=0.05**) (Tablo 1). Bununla birlikte hastalar CCI skoruna göre orta ve yüksek olarak ayrıldığında takiplerde mortalite bu hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu (CCI yüksek hastaların %54 'ünde, orta olan hastaların %38,9 'unda). Tekrarlayan Pulmoner emboli/ DVT ,hastaneye tekrar yatış ise benzerdi.

4.2. PESI SKORUNUN PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA CİDDİYET İLE İLİŞKİLENDİRİLEBİLECEK LABORATUVAR EKOKARDİYOGRAFI ve KLİNİK BULGULARLA KORELASYONU

PESI skorunun akut pulmoner emboli hastalarında hastalığın prognozu ve ciddiyeti ile ilişkilendirilebilecek laboratuvar, fizik muayene, eko bulguları ile ilişkisi incelendiğinde laboratuvar değerleri dışında sistolik-diyastolik kan basıncı, oksijen saturasyonu TAPSE ve EF ile orta düzeyde korelasyon gösterdiği bulundu. Pulmoner arter sistolik basıncı ile anlamlı ancak zayıf korelasyon göstermekte olduğu bulundu (Tablo 13).

Tablo 13: PESI indeksinin pulmoner emboli hastalarında ciddiyet ile ilişkilendirilebilecek laboratuvar, eko ve klinik bulgularla korelasyonu

	R	p
Yaş (yıl)	0,67	<0,001
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	-0,38	<0,001
Diastolik kan basıncı (mm/Hg)	-0,39	<0,001
TAPSE (mm)	-0,52	0,002
EF (%)	-0,34	0,002
PABs (mm/Hg)	0,27	0,013
Oksijen saturasyonu (%)	-0,41	<0,001
D-dimer (ng/ml)	0,06	0,73
Troponin (ng/ml)	0,12	0,29

(PABs:Pulmoner arter sistolik basıncı , TAPSE: Triküs pit anülüsün sistolde apikale yer değiştirmesi,EF: Ejeksiyon fraksiyonu ,PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı)

4.3. CCI SKORUNUN PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA CİDDİYET İLE İLİŞKİLİNDİRİLEBİLECEK LABORATUVAR, EKOKERDİYOĞRAFİ VE KLİNİK BULGULARLA KORELASYONU

CCI skorunun akut pulmoner emboli hastalarında hastalığın prognozu ve ciddiyeti ile ilişkilendirilebilecek laboratuvar, fizik muayene, eko bulguları ve PESI skoru ile ilişkisi incelendiğinde CCI skorunun PESI ile anlamlı olarak yüksek korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Yine CCI skorunun da bir değişkeni olan yaş ile yüksek korelasyon gösterdiği bulundu. Bunun yanı sıra sistolik ve diyastolik kan basınçları, TAPSE, ejeksiyon fraksiyonu, pulmoner arter sistolik basıncı ile zayıf ancak anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Laboratuvar değerlerinden D-dimer ve troponin ile ilişkisi gösterilememiştir (Tablo 14).

Tablo 14: CCI indeksinin pulmoner emboli hastalarında ciddiyet ile ilişkilendirilebilecek laboratuvar, eko ve klinik bulgularla korelasyonu

	R	p
Yaş (yıl)	0,64	<0,001
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	-0,23	0,037
Diastolik kan basıncı (mm/Hg)	-0,33	0,002
TAPSE (mm)	-0,34	0,05
EF (%)	-0,43	<0,001
PABs (mm/Hg)	0,29	0,009
D-dimer (ng/ml)	-0,17	0,370
Troponin (ng/ml)	0,18	0,112
PESI	0,75	<0,001

(PABs:Pulmoner arter sistolik basıncı , TAPSE: Triküspit anülüsün sistolde apikale yer değiştirmesi,EF: Ejeksiyon fraksiyonu ,PESI: Pulmoner emboli şiddet indeksi)

4.4. GRUPLAR ARASI EKOKARDİYOĞRAFİ BULGULARININ KIYASI

Gruplar arasında ekokardiyografik parametreler kıyaslandığında sol atriyum ve ventrikül boyutları ile kalınlıkları gruplar arasında benzerdi. Pulmoner arter sistolik basıncı, TAPSE, ejeksiyon fraksiyonu gruplar arasında benzerdi. Pulmoner velosite ($0,75 \pm 0,17$ 'ye karşın , $0,86 \pm 0,16$;**p=0,05**) ile aortik velosite ($1,18 \pm 0,29$ 'ye karşın , $1,38 \pm 0,34$;**p=0,05**) grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı olarak düşüktü. Diyastolik fonksiyonlardan mitral A dalgası grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı olarak düşüktü ($49,30 \pm 31,64$ 'e karşın , $73,96 \pm 13,06$;**p=0,004**).(Tablo 15).

Tablo 15: Gruplar arası eko bulgularının kıyası

Eko bulguları	Yüksek riskli grup	Orta-düşük riskli grup	p
LVEDD (cm)	4,69±0,58	4,70±0,51	0,53
LVESD (cm)	2,98± 0,89	2,93±0,61	0,17
IVSD (cm)	1,04±0,17	1,13±0,18	0,84
PWD (cm)	0,98±0,15	1,19±0,94	0,43
Aort çapı (cm)	2,88±0,39	3,07±0,49	0,15
Sol atrium çapı (cm)	3,77±0,47	3,76±0,46	0,99
Pulmoner velosite	0,75±0,17	0,86±0,16	0,05
Aort velosite	1,18±0,29	1,38±0,34	0,05
Mitral e dalgası	50,59±31,57	71,11±29,74	0,91
Mitral a dalgası	49,30±31,64	73,96±13,06	0,004
TAPSE (cm)	1,78±0,52	2,00±0,40	0,27
EF (%)	52,81±9,60	56,34±7,90	0,63
PABs (mm/Hg)	39,45±13,34	36,38±12,81	0,82

(LVEDD:Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, IVSD: İnterventriküler septum çapı , PWD: arka duvar çapı , PABs:Pulmoner arter sistolik basıncı, TAPSE: Triküs pit anülüsün sistolde apikale yer değiştirmesi,EF: Ejeksiyon fraksiyonu)

4.5. GRUPLAR ARASI PE CİDDİYETİ İLE İLİŞKİLENDİRİLEBİLECEK LABORATUVAR DEĞERLERİNİN KIIYASI

Laboratuvar değerleri göz önüne alındığında CK-MB değerleri grup 1’de grup 2’ye göre anlamlı olarak yüksekti (6,67±7,63 ng/ml’e karşın, 3,09±3,56 ng/ml; p=0,001). Yine parsiyel oksijen basınçları grup 1’de grup 2’ye göre anlamlı olarak düşüktü (86,66±11,85 ng/ml’e karşın, 91,0±7,08 ng/ml; p<0,001). Troponin, beyaz küre, değerleri, renal fonksiyonların yanı sıra karaciğer fonksiyonları da gruplar arasında benzerdi. İlginç olarak D-dimer değerleri de gruplar arasınca benzerdi (Tablo 16).

Tablo 16: Laboratuvar değerlerinin gruplar arası kıyaslanması

Lab değerleri	Yüksek riskli grup	Orta-düşük riskli grup	p
D –dimer (ng/ml)	7,46±12,34	5,58±4,34	0,650
Troponin (ng/ml)	0,87±2,20	0,84±2,07	0,950
Üre (mg/dl)	37,99±18,63	45,70±26,50	0,200
Kreatinin (mg/dl)	0,95±0,31	1,20±1,48	0,430
eGFR (ml/dk)	73,80±25,53	80,72±23,09	0,359
CK-MB (ng/dl)	6,67±7,63	3,09±3,56	0,030
PaO ₂ (mm/Hg)	85,66±11,85	91,00±7,08	0,013
Glukoz (mg/dl)	174,76±92,97	147,84±65,17	0,149
ALT (U/L)	27,71±30,59	39,72±49,05	0,296
AST (U/L)	33,14±34,41	34,66±29,51	0,846
WBC (10 ³ /ml)	10,33±4,47	9,77±3,52	0,552

(p<0,05 istatistiksel anlamlı)

(eGFR: Hespalanmış glomerüler filtrasyon hızı, CK-MB: Kreatinin kinaz miyokard-brain PaO₂:Parsiyel oksijen saturasyonu, ALT:Alanin amino transferaz, AST:Aspartat aminotransferaz)

5.TARTIŞMA

Dünyada mortaliteyi en çok etkileyen hastalıklar sırayla kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, kronik obstruktif akciğer hastalığı, alt solunum yolu enfeksiyonları, akciğer kanseri, HIV/AIDS, diyabetes mellitus, preterm doğum komplikasyonları ve tüberkülozdu¹²⁵. Bu hastalıklar arasında, sıklığı, primer korunma ile önlenabilir olması ve tanı ve tedavideki gelişmeler göz önüne alındığında kardiyovasküler hastalıklar oldukça önem arz etmektedir. Pulmoner emboli görece sık karşılaşılan bir kardiyovasküler acil durumdur. Pulmoner arteriyel yatağın tıkanması sonucu, yaşamı tehdit eden akut, ama potansiyel olarak geri dönüşlü bir hastalık olup akut sağ ventrikül yetersizliği oluşacak mortalite ve morbiditeden başlıca sorumlu etkidir. Pulmoner embolide hastalığın gidişatını etkileyen faktörler arasında komorbid rahatsızlıklar ve durumlar önemli yer tutmakta, mortalitenin yanısıra hastaneye yatışı ve yatış sonrası hastane içi hastalığın gidişatını etkilemektedir. Herhangi bir sebepten yatışı olan PE tanılı hastaların eşlik eden komorbiditeler nedeniyle morbiditesi ve mortalitesinde kısa ve uzun dönemde hızla artış olduğu görülmektedir. Komorbidite ile ilgili son çalışmalarda; fiziksel ve mental yetersizliğin derecesinin, hastaneye yatış sayısının, hastanın kullandığı ilaç sayısının ve hastanede kalış süresinin hastanın morbidite ve mortalitesi ile yakından ilişkili olduğu görülmüştür¹²⁶.

Klinisyenler yoğun çalışma temposunda kullanacakları komorbidite indekslerinin kısa zamanda bütün hasta gruplarını kapsayacak, güvenilir, uygulanabilir, genellenebilir ve içeriğinin zengin olmasını ister. Bu yüzden komorbidite belirlenmesinde en kısa sürede skorlanabilen, 1 ay ve üstünde izlemi kapsayacak, tüm hasta gruplarına uygulanabilir, kolay ulaşılabilir, hastalık durumlarını tanımlayan, istatistiksel değerlendirme yapabilen ve genel olarak kabul görmüş bir indeksin kullanılması en uygun olacaktır. Bizde hastanemize pulmoner emboli tanısı ile yatan hastalarımızda geçerliliği, güvenilirliği ve uygulanabilirliği yüksek bir yöntem olan CCI skor sistemini kullanarak komorbidite durumunu saptamaya çalıştık ve CCI skor sisteminin hastaların PE' deki ciddiyeti, kısa dönem prognoz tahminindeki yerini araştırdık. Çalışmamızdan çıkan temel sonuç; pulmoner

emboli hastalarında komorbiditeler sıklıkla eşlik eden durumlardır. Hemodinamisi bozulan yüksek riskli hastalarda komorbidite indeksleri daha yüksektir. Pulmoner emboli hastalarında mevcut kliniğin ciddiyeti ile ilişkili parametreler başta PESI indeksi olmak üzere komorbidite indeksleri ile korelasyon göstermektedir.

Hemodinamik durum, akut PE'li hastalar için en önemli kısa süreli prognostik faktör olmaya devam etmektedir. Akut PE'de şok ve hipotansiyonun prognostik önemine ilişkin mevcut kanıtlar son yıllarda tekrar değerlendirilmiştir. Konuya ilişkin veriler ,en fazla ICOPER ve Pulmoner Embolide Tedavi ve Prognoz Çalışması (Management and Prognosis in Pulmonary Embolism Trial [MAPPET]) kayıt sistemi gibi gözlemsel çalışmalardan elde edilmiştir¹²⁷⁻¹²⁸. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yüksek riskli grupta orta-düşük riskli gruba göre anlamlı şekilde sistolik arteriyel tansiyon daha düşük düzeyde saptandı.

Literatüre baktığımızda çalışmamıza benzer şekilde PE hastalarında ciddiye gösteren prognostik faktör olabilecek çok sayıda biyobelirteç çalışmıştır. Örneğin, Fibrin Yıkım Ürünü olan D-dimer pulmoner embolinin tanısında, özellikle düşük klinik olasılık durumlarında PE'yi dışlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, PE tanısı almış hastalarda PE şiddeti ile D-dimer arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Ghanima ve ark'ları, D-dimer ile PAOI, RV/LV ve cTnT arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişler¹²⁹. Literatürde yapılan başka bir çalışmada, D-dimer'in PE için güçlü bir kısa dönem prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir¹³⁰. Ancak yapılan farklı bir çalışmada ise kısa dönem mortalite ile D-dimer arasında bir ilişki tespit edilememiştir¹³¹. Sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunu gösteren diğer parametreler ile ilişkisi gösterilmesine rağmen, mortaliteyi öngörmedeki etkisi net değildir. Ayrıca, belirlenmiş net sınır değerlerinin olmaması ve düşük pozitif prediktif değer (PPD) nedeniyle PE'nin prognoz değerlendirmesinde kullanımı önerilmemektedir. Bizim çalışmamızda ise yüksek riskli hasta grubunda, orta-düşük riskli hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı d-dimer yüksekliği bulamadık.

Literatürü incelediğimizde PE hastalarında prognoz ile ilişkili olarak araştırılan bir diğer belirteç CK-MB 'dir. Bozbay ve ark ' larının 2015 Yılında yaptığı çalışmaya toplam 148 akut yüksek riskli PE hastası dahil edilmiş ve CK-MB

düzeyleri yüksek olan grupta mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Kreatinin kinaz izoenzimi-MB, PE'de hastane içi olumsuz klinik sonuçları tahmin etmek için basit, yaygın olarak bulunan ve kullanışlı bir biyobelirteç olduğu sonucuna ulaşılmıştır¹³². Çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde yüksek riskli hasta grubunda CK-MB değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptadık.

Babaoğlu ve ark'nın 2014 yılında toplam 98 akut PE tanılı hasta ile yaptığı çalışmada hastaları yüksek ,orta ve düşük riskli olarak 3 gruba ayırarak hepatik renal ve kardiyak belirteçleri gruplar arasında karşılaştırmıştır. Laktat dehidrojenaz, üre, kreatinin , ürik asit, troponin I, N-terminal-pro-B tipi natriüretik peptid, kreatin kinaz- MB, D-dimer ve eritrosit sedimantasyon oranı (ESR) düzeyleri gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmakla beraber, ESR hariç tüm bu biyobelirteçlerin pozitif korelasyonu mevcutken, ESR'nin mortalite riski ile negatif korelasyonu saptanmış. Bakılan diğer belirteçlerden farklı olarak gruplar arasında d-dimer ve üre düzeylerinde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır¹³³. Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da, yüksek ve orta-düşük riskli grupta bakılan CK-MB düzeyleri anlamlı olarak yüksek riskli grupta daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda gruplar arası bakılan glukoz, üre, eGFR, kreatinin, ALT, AST, WBC ve troponin düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda hastalara yaklaşımı standardize etmek için hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulgularını ölçtük. Takiplerde hastaların bir kısmının genel durumunun kötüleşebileceği düşünülürse takiplerdeki en yüksek değeri kayıt altına alınabilirdi. Bu şekilde yaklaşım laboratuvar değerlerini yüksek riskli grupta daha olumsuz sonuç çıkmasına sebep olabilirdi. Ancak biz hastaları standardize etmek için giriş anındaki laboratuvar değerlerini kayıt altına aldık.

Literatürde ,PE 'de prognostik olarak laboratuvarında bakılan belirteçler dışında görüntüleme yöntemlerindeki parametreler de PE ciddiyeti ve prognozu öngörmesi amaçlı çalışılmıştır. Örneğin, Vincent Chow ve ark ' ları , 158 hasta ile yapılan çalışmasında ekokardiyografide sol atriyal sağ atriyal alan oranı akut pulmoner embolide uzun süreli sağkalım ile ilişkisini araştırmış ve 1. gün RA / LA Oranı ve pulmoner arter sistolik basıncının (PABs) uzun vadeli mortalitenin tek değişkenli belirleyicileri olduğunu göstermişlerdir.¹³⁴ Bizim çalışmamızda ise bu çalışmanın aksine yüksek ve orta düşük riskli hastalar karşılaştırıldığında PABs değerleri gruplar

arasında benzerdi. Ekokardiyografik bulguların gruplarımız arasında benzer çıkmasının sebebinin hemodinamik durumu bozulmuş hipotansiyon ve şok ile gelen hasta sayımızın kısıtlı olmasına bağladık. Yine bu çalışmaya benzer şekilde; Danai Khemasuwan ve ark'ları akut pulmoner embolide sağ ventrikül ekokardiyografik parametreleri ile mortalite arasındaki ilişkiyi incelemişler ve sağ ventrikülün farklı yönlerini ölçen dört basit parametrenin (LVEDD , LVESD , TAPSE, ve inferior vena kava katlanabilirliği oranı) akut PE ile başvuran hastalarda mortalite ile bağımsız olarak ilişkili bulmuşlardır¹³⁵. Çalışmamızda sağ ventrikül yetersizlik parametreleri içerisinde kompleks parametreleri almadık. Sol ventrikül boyutları ve diyastolik fonksiyonları benzerdi. Bunun yanı sıra sağ ventrikül sistolik fonksiyonunun göstergesi olan TAPSE değeri gruplar arasında benzerdi. Bunun sebebi de yine akut sağ ventrikül yetersizliğine sebep olacak hemodinamik kötüleşme olan hasta sayımızın kısıtlı olmasıdır.

Yaşam süresinin artışı ve buna bağlı bireysel komorbidite sayısının artması PE 'de komorbiditeleri içeren prognostik indeks çalışmalarını artırmıştır. Örneğin, Ng AC ve ark'ları, Charlson komorbidite indeksinin akut pulmoner embolide mortalite üzerine prognostik etkisini incelediği çalışmada CCI, akut PE'yi takiben hastane içi ve uzun vadeli sonuçları öngörmek için iyi bir ayırt edici güce sahip risk modellerine dahil edilebileceği sonucuna ulaşmıştır. CCI skoru 0 olan hastaların akut PE'yi takiben uzun vadede olumlu sonuçlara ulaşılmıştır¹³⁶. CCI skoruna yönelik bir diğer çalışma da Polo Friz H ve ark'larının 2017 yılında yaptığı çalışmadır. Hemodinamik olarak stabil akut pulmoner embolisi olan yaşlı hastalarda kısa ve uzun dönem mortalitenin belirleyicisi olarak komorbidite değerlendirmesine bakmış ve hemodinamik olarak stabil PE'li yaşlı hastalarda, CCI skorunun bağımsız bir mortalite belirleyicisi olduğu bulunmuştur. CCI, 90 günlük ve 2 yıllık mortalite tahminlerini sPESI'den anlamlı olarak daha iyi saptanmış ve CCI skoru kullanılarak komorbidite yükü, bu hastalarda mortaliteyi tahmin etmede yararlı bir araç olarak önerilebileceği sonucuna ulaşılmıştır¹³⁷. Çalışmamızda hemodinamisi bozulmuş hastalarda CCI skoru anlamlı olarak yüksekti. Bunun yanı sıra CCI skoruna göre hastaları yüksek ve orta düzeyde olarak ayırdığımızda (gruplarda düşük sayısı çok az olduğu için değerlendirilmedi) CCI skoru yüksek hastalarda mortalite anlamlı olarak yüksekti. Bu durum bize hemodinamik bozulma gösteren yüksek riskli akut

pulmoner embolili hastaların CCI skoru daha yüksek hastalar olduğunu söyleyebiliriz. CCI skoru yüksek hastalar akut pulmoner emboli tablosu ile gelirse daha fazla hemodinamik bozulma ile karşı karşıya kalabilirler. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgularımız bize yüksek skorlu hastaların takiplerde daha fazla mortaliteyle sonuçlanabileceğini düşündürmektedir.

PE sürecini idare etmek, çok komplike ve zor bir durumdur. Hangi hastaya hangi tedavinin verileceğine, hastaneye yatırılıp yatırılmayacağına karar vermek ve mümkün olduğu kadar doğru prognoz tahmininde bulunmak için risk değerlendirilmesi mutlaka yapılmalıdır. PE'nin ciddiyeti, pulmoner arter içi embolilerin dağılımı, şekli ve yükünden çok emboliye bağlı erken mortalite riskinin bireysel tahmini olarak düşünülmektedir. Bu nedenle, günümüz kılavuzları PE'ye bağlı erken mortalite riskinin tahmin düzeyinin kullanılmasını önermektedirler. Bu konuda en bilinen Aujesky ve ark'ları tarafından geliştirilmiş olan ve 11 parametreden oluşan PESI göre hastalar; klâs I-II (düşük risk), klâs III(orta risk) ve klâs IV-V (yüksek risk) olarak ayrılmaktadır¹³⁸. PESI 30 günlük mortalite göstermede etkin olduğu gösterilmiş olmakla beraber, bu indeks daha çok düşük riskli hastaları tespit etmek için geliştirilmiştir. Pulmoner embolili hastalarda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ve emboliye bağlı komplikasyonları dışlamada, PESI'nın negatif prediktif değeri(NPD) %98 gibi son derece yüksek iken, pozitif prediktif değeri (PPD) ise oldukça düşük tespit edilmiştir (%16)¹³⁸. Bizim çalışmamızda PESI İndeksi hemodinamisi bozuk hastalarda düşük-orta riskli hastalara göre daha yüksekti. PESI skorunun çalışmamızda da pulmoner embolinin prognozunu olumsuz etkileyecek yaş, sistolik kan basıncı, TAPSE, EF, PABs gibi parametreler ile korelasyon göstermesinin beklenen bir durum olduğunu düşünmekteyiz. PESI ile CCI skorunun yüksek anlamlılıkla korelasyon göstermesi CCI skorunun da PESI skoru gibi pulmoner emboli hastalarında hastalığın risk ayırımında kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu durum bize bilinen indekslerin yanı sıra hastalığın tanısında ve tedavi sürecinin yürütülmesinde komorid durumlarında önemini göstermektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına değinecek olursak; öncelikle cross sectional (kesitsel) bir çalışma olduğu için belli bir zaman sürecinde akut pulmoner emboli hastaları çalışmaya alındı. Bu grup hastaların mevsimsel değişiklik, hastane

yoğunluğu, hastane imkanları ile ilişkili bir yoğunluğu olduğu düşünülürse sonuçların genel popülasyona uygulanıp uygulanamayacağı tartışılabilir. Bir diğer kısıtlılık ise hemodinamisi bozulmuş hastaların sayılarının azlığıdır. Bu durum korelasyon analizlerimizdeki bazı parametrelerin anlamlı olsa da zayıf korelasyon göstermesinin sebebi olabilir. Zayıf korelasyonlar çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı idi. Bu durum sonuçların genel popülasyona uygulanmasında zorluk oluşturmaktadır. Bu grup hastalarda daha geniş ölçekli çalışmalar yapmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; CCI skoru hemodinamisi bozulmuş yüksek riskli akut pulmoner emboli hastalarında anlamlı olarak yüksek olup pulmoner embolinin ciddiyetini düşündüren parametrelerle anlamlı ilişki göstermektedir. CCI skoru daha yüksek hastalar bu hastalık sürecinde daha fazla mortalite ile sonuçlanabilir. PESI skoru gibi CCI skoru da bu hastalarda hastaya tanı ve tedavi yaklaşımında değeri olabilir. Bu durum bize hastalığın tanı ve tedavisi sürecinde bilinen tanı ve tedavi yöntemleri yanında komorbid durumların da dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. İç Hastalıkları Özet Kitabı Güneş Tıp Kitabevi/Bölüm 5 /Akciğer Embolizmi
2. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610-9.
3. Lee CH, Cheng CL, Lin LJ, et al. Epidemiology and predictors of short-term mortality in symptomatic venous
4. Tormene D, Ferri V, Carraro S, Simioni P. Gender and the risk of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:193-8.
5. Dentali F, Manfredi R, Ageno W. Seasonal variability of venous thromboembolism. *Curr Opin in Pulm Med* 2009;15:403-7.
6. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age and gender specific familial risks for venous thromboembolism: A nationwide epidemiological study based on hospitalization in Sweden. *Circulation* 2011;124:1012-20.
7. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:259-70.
8. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest* 2007;131:517-23
9. Hyers TM. Venous Thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1-14
10. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2005;3:1187-94.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Saleh T, Matta F, Yaekoub AY, et al. Risk of venous thromboembolism with inflammatory bowel disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:254-8.
15. Folsom AR, Lutsey PL, Heckbert SR, Cushman M. Serum albumin and risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2010;104:100-4.

16. Piccioli A, Falanga A, Baccaglini U, et al. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Haemost* 2006;32:694-9.
17. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer; risk and outcomes. *Circulation* 2003;107:17-21.
18. Schmidt M, Christiansen CF, Horvath-Puho EG, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2011;9:1326-33.
19. Johannesdottir SA, Horvath-Puho E, Dekkers OM, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: A nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med* 2013;173:743-52.
20. Biere-Rafi S, Hutten BA, Squizzato A, et al. Statin treatment and the risk of recurrent pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2013;34:1800-6.
21. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33(Suppl 10):S294-S300.
22. Sultan AA, West J, Tata LJ, et al. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. *BMJ* 2013;347: f6099.
23. Isma N, Merlo J, Ohlsson H, et al. Socioeconomic factors and concomitant diseases are related to the risk for venous thromboembolism during long time follow-up. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36:58-64.
24. Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, Hansen JB. Emotional states and future risk of venous thromboembolism: The Tromso Study. *Thromb Haemost* 2012;107:485- 93. 96. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndro
25. Vishal S, Mehta N, Rawat N, et al. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci* 2012;8:957-69.
26. 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
27. Righini M, Roy PM, Meyer G, et al. The Simplified Pulmonary EmbolismSeverity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011;9:2115-7
28. Meyer T, Binder L, Hruska N, et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1632-6

29. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Predictive value of the highly sensitive troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011;124:2716-24
30. Henzler T, Roeger S, Meyer M, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2012;39:919-26.
31. Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007;28:224-9
32. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40:373–83.
33. Librero J, Peiro S, Ordinan R. Chronic comorbidity and outcomes of hospital care: length of stay, mortality, and readmission at 30 and 365 days. *J Clin Epidemiol* 1999; 52:171–
34. Başara BB, Güler C, Yentür GK, Birge B, Pulgat E, Ekinci BM. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2012, Ankara
35. 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-
36. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Varfarin optimal duration Italian trial investigators. *N Engl J Med* 2001;345:165-9.
37. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007;44:62-9.
38. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-8. 35. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact
39. 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.
40. Dalen JE. Pulmonary Embolism: What have we learned since Virchow? Natural History, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002;122:1440-56.
41. 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.
42. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *PlosMed* 2012;9:e1001275.

43. 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.
44. 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.
45. Connolly GC, Dalal M, Lin J, Khorana AA. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2012;78:253-8 . 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.
46. 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. Jay Menaker J, Stein DM, Scale TM. Incidence of early pulmonary embolism after injury. *J Trauma* 2007;63:620-4.
47. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005;118:978-80.
48. Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen RW, et al. Acute infections and venous thromboembolism. *J Intern Med* 2012;271:608-18.
49. Rasmussen LD, Dybdal M, Gerstoft J, et al. HIV and risk of venous thromboembolism: A Danish nationwide populationbased cohort study. *HIV Medicine* 2011;12:202-10.
50. Lidegaard O, Milsom I, Geirson RT, Skjeldestad FE. Hormonal contraception and venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:769-78.
51. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med* 2005;2(Suppl A):18- 27.
52. 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.
53. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome *N Engl J Med* 2002;346:752-63.
54. Okumus G, Kiyani 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 Hemost* 2007;14:168- 73
55. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003;89:493-8.

56. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037-52.
57. Harrison /Bölüm: 256 Derin Ven Trombozu ve Pulmoner Emboli Samuel Z. Goldhaber Çeviren: Canan Karaman sayfa:1651
58. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25:243-51.
59. Sawant SP, Banumathy S, Daddi A, Dhir AA. Pulmonary embolism in cancer patients. *Indian J Cancer* 2012;49:119- 24.
60. 1. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
61. 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.
62. 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.
63. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* 2009;101:886-92.
64. Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, et al. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. *Eur Heart Acute Cardiovasc Care* 2014;2:1-6.
65. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and metaanalysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:957-70. 24. Righini M, Gal GL, Perrier A, Bounameaux H. The challen
66. Kruip MJ, Söhne M, Nijketer M, et al. A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 2006;260:459-66.
67. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, 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 Cardiol* 2011;57:700-6
68. Abul Y, Ozsu S, Karakurt S, et al. Prediction of right ventricular dysfunction from radiographic estimates of right descending pulmonary artery in hemodynamically stable pulmonary embolism patients. *Cardiol J* 2013;20:184-9.

69. Geibel A, Zehender M, Kaser W, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005;25:843-8.
70. 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.
71. 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
72. 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.
73. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, 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.
74. 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.
75. Douma RA, Le Gal G, Sohne M, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010;340:1475.
76. Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med* 1995;36:2380-7.
77. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990;97:23-6.
78. Lapner ST, Kearon C. Diagnosis and management of pulmonary embolism. *BMJ* 2013;20;346:f757. 30. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A,
79. 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.
80. Mayo JR, Remy-Jardin MR, Müller NL, et al. Pulmonary embolism: Prospective comparison of spiral CT with ventilation perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997;205:447-52.
81. 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.

82. Cogo A, Lensing AWA, Kopman MMW, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J* 1998;316:17-20.
83. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010;152:434-43.
84. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001;85:628-34.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. Kiely DG, Kennedy NS, Pirzada O, et al. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. *Respir Med* 2005;99:1286-91.
89. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2545-7.
90. Lazzeri C, Bonizzoli M, Cianchi G, et al. Troponin I in the intensive care unit setting: from the heart to the heart. *Intern Emerg Med* 2008;3:9-16.
91. Kline JA, Webb WB, Jones AE, Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann Emerg Med* 2004;44:490-502.
92. 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.
93. 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.
94. 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.

95. Salaun PY, Couturaud F, LE-Duc Pennec A, et al. Noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 2011;139:1294-8.
96. Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Fam Med* 2007;5:63-73.
97. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128:243-5.
98. Righini M, Le GG, Aujesky D, Roy PM, et al. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2009;7:406-12.
99. Stein PD, Sostman HD, Dalen JE, et al. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:140-9.
100. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777-81.
101. 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.
102. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
103. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol* 2005;99:381-8.
104. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2): 7S-47S.
105. 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.
106. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
107. Piran S, Le Gal G, Wells PS, et al. Outpatient treatment of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2013;132:515-9.

108. 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.
109. 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
110. 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.
111. Condliffe R, Elliot CA, Hughes RJ, et al. Management dilemmas in acute pulmonary embolism. *Thorax* 2014;69: 174-80
112. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577-82.
113. 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.
114. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, openlabel, randomised, noninferiority trial. *Lancet* 2011;378:41-8
115. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
116. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777-81
117. 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.
118. Trujillo-Santos J, den Exter PL, Gómez V, et al. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute non-massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2013;11:1823-32.
119. 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.

120. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.

121. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development y validation. *J Chron Dis* 1987; 40:373– 83

122. Quach S, Hennessy DA, Faris P, et al. A comparison between the APACHE II and Charlson index score for predicting hospital mortality in critically ill patients. *BMC Health Serv Res.*2009; 9: 129. (doi: 10.1186/1472-6963-9-129).

123. Extermann M. Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000, 35: 181-200.

124. 2014 ESC klavuzu

125. World Health Organization <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>

126. Poppe KK, Squire IB, Whaley GA. for Meta-analysis global Group in Chronic Heart Failure /MAGGIC). Know and missing left ventricular ejection fraction and survival in patients with heart failure: a MAGGIC meta-analysis report. *Eur J Heart Fail* 2013;

127. 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.

128. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1165–71.

129. Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, Nielssen BE, Ross S, Sandset PM. D-dimer level is associated with the extent of pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2007;120 :281-8.

130. Agterof MJ, Van Bladel ER, Schutgens RE, Snijder RJ, Tromp EA, Prins MH et al. Risk stratification of patients with pulmonary embolism based on pulse rate and d-dimer concentration. *Thromb Haemost.* 2009;102:683-7.

131. Stein PD, Janjua M, Matta F, Alrifai A, Jaweesh F, Chughtai HI. Prognostic value of d-dimer in stable patients with pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011;17:183-5.

132. Bozbay M, Uyarel H, Avsar S, Oz A, Keskin M, Tanik VO, Bakhshaliyev N, Ugur M, Pehlivanoglu S, Eren M. Creatinine kinase isoenzyme-MB: A simple prognostic biomarker in patients with pulmonary embolism treated with thrombolytic therapy. 2015 Dec;30(6):1179-83.

133. Babaoglu E, Hasanoglu HC, Senturk A, Karalezli A, Kilic H, Aykun G, Oztuna D. Importance of biomarkers in risk stratification of pulmonary thromboembolism patients. 2014 Feb;62(2):328-31.
134. Chow V, Ng AC, Chung T, Thomas L, Kritharides L. Right atrial to left atrial area ratio on early echocardiography predicts long-term survival after acute pulmonary embolism. 2013 May 31;11:17.
135. Danai Khemasuwan MD, MBA^a, Teerapat Yingchoncharoen MD^b, Pichapong Tunsupon MD^c, Kenya Kusunose MD^c, Ajit Moghekar MD^d, Allan Klein MD^c, Adriano R. Tonelli MD^d. Right Ventricular Echocardiographic Parameters Are Associated with Mortality after Acute Pulmonary Embolism. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.11.012>.
136. Ng AC, Chow V, Yong AS, Chung T, Kritharides L. Prognostic impact of the Charlson comorbidity index on mortality following acute pulmonary embolism. 2013;85(5):408-16.
137. Polo Friz H, Corno V, Orenti A, Buzzini C, Crivellari C, Petri F, Polo Friz M, Punzi V, Teruzzi D, Cavalieri d'Oro L, Giannattasio C, Vighi G, Cimminiello C, Boracchi P. Comorbidity assessment as predictor of short and long-term mortality in elderly patients with hemodynamically stable acute pulmonary embolism. 2017 Oct;44(3):316-323.
138. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Resp Crit Care Med*. 2005;172:1041-6.