

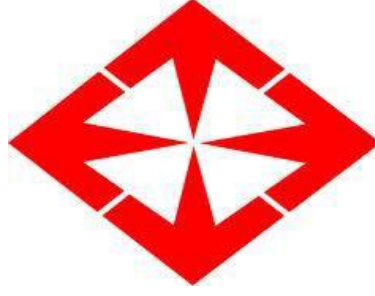
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP
ANABİLİM DALI

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ANKARA HASTANESİ ERİŞKİN ACİL
SERVİSİNDE 2011-2015 YILLARINDA PULMONER
TROMBOEMBOLİ TESPİT EDİLEN HASTALARDA RİSK
FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE BU RİSK
FAKTÖRLERİNİN MORTALİTEYE KATKISININ BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meliha FINDIK

ANKARA, 2016



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP
ANABİLİM DALI

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ANKARA HASTANESİ ERİŞKİN ACİL SERVİSİNDE
2011-2015 YILLARINDA PULMONER TROMBOEMBOLİ TESPİT EDİLEN
HASTALARDA RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE BU RİSK
FAKTÖRLERİNİN MORTALİTEYE KATKISININ BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meliha FINDIK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cemil KAVALCI

ANKARA, 2016

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim de değerli katkılarından dolayı baŐta Sayın kurucu rektörümüz Prof.Dr.Mehmet HABERAL ve Sayın rektörümüz Prof.Dr.Ali HABERAL' a Őukranlarımı sunarım.

İyi veya kötü her problemim de kapısını hiç çekinmeden çalabileceğimi bildiğim değerli hocam Prof.Dr.Sibel BENLİ'ye,

Eđitimimde katkıları, fikirleri ve kiŐiliđiyle her zaman örnek aldığım değerli hocam, Doç.Dr.Cemil KAVALCI' ya,

Deđerli uzmanımız Dr.AfŐin Emre KAYIPMAZ ile sevgi ve dostlukları ile bana destek olan asistan arkadaşlarıma,

Yanımda olduklarını her zaman hissettiğim Acil servis çalıŐanlarına,

Tez çalıŐmam da yaptığı desteklerinden dolayı Dr.AfŐin Emre KAYIPMAZ'a ve kardeŐim Mehtap ÖZTÜRK'e,

Sevgileri, destekleri ve sabırlarıyla bugünlere gelmem de en önemli paya sahip olan aileme,

En içten sevgi, saygı ve teŐekkürlerimle.....

Dr.Meliha FINDIK

ÖZET

Pulmoner emboli sık karşılaşılan kardiyovasküler acillerden biridir. PE özgül bir klinik tablo ile ortaya çıkmadığı için tanısının konulması güçtür ve gözden kaçabilir(1). Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de yaşlı nüfus hızla artmaktadır, bunun sonucu olarak da acil servislerde PE ve venöz tromboemboli daha sık görülmektedir. Aynı zamanda son yıllarda, tanı yöntemlerindeki gelişmeler de PE tanı sıklığını arttırmıştır. PE geçiren ve tanı konulamayan hastalarda mortalite oranı %30'lara ulaşmaktadır, tanı konup uygun tedavi yapıldığında bu oran %3'lere düşebilmektedir(3,5). Olguların büyük bölümünde trombus kaynağı alt ekstremitelerin derin venleri özellikle de ana femoral, süperfisal femoral, pelvik ve popliteal venlerdir. Pulmoner anjiyografi tanıda halen altın standarttır (8).

Pulmoner tromboemboli yaşlı nüfusun artması ile birlikte acil tıp doktorlarının sık karşılaşılabileceği mortalite ve morbiditesi yüksek bir tanı haline gelmektedir. Bu nedenle risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu risk faktörlerinin mortaliteye katkısının belirlenmesi; tanı ve önlenilebilir risk faktörlerinin saptanması açısından önem taşımaktadır.

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Erişkin Acil Servisinde Ocak 2011-Aralık 2015 tarihleri arasında pulmoner emboli tanısı alan hastalar retrospektif olarak incelendi. Tüm olgularda öykü, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, arter kan gazı, akciğer grafileri, risk faktörleri, bilgisayarlı tomografi ve yapılabilen olgularda ekokardiografi, alt ekstremitte venöz doppler incelendi ve bu değişkenler ile mortalite arasındaki korelasyon bakıldı.

Çalışma kapsamına toplamda 146 hasta dâhil edildi. İlk 30 gün gerçekleşen ölümleri erken ölüm olarak kabul edildi. %13,7'sinde (20 hasta) erken mortalite gerçekleştiği saptandı. Hastaların %90'ı 65 yaş ve üzerinde; kalan %10'uysa 45-64 yaş arasındaydı. %55'ini erkek, %45' ini ise kadın hastalar oluşturmaktaydı.

Acil serviste PE tanısı konan hastaların yaş, cinsiyet, d-dimer, kreatinin, lenfosit, pH ve vücut sıcaklığı ile erken mortalite arasında ilişki saptandı. Geçirilmiş cerrahi, malignite, kardiyolojik hastalık öyküsü, nörolojik hastalık öyküsü ve immobil olan hastalarda pulmoner emboli olasılığının daha fazla olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: Acil servis, pulmoner emboli, erken mortalite

ABSTRACT

Pulmonary embolism is one of the most common cardiovascular emergencies. The diagnosis of PE is difficult and it may be overlooked because it doesn't emerge as of a specific clinical condition (1). Elderly population is rapidly increasing in Turkey as the whole world, as a consequence of it the PA and venous thromboembolism is seen more often in the emergency services. Also in recent years, advances in diagnostic methods have also increased the frequency of diagnosis of PE. The mortality rate in patients with PE who can not be diagnosed

reaches 30%, this rate may be reduced to 3% when diagnosed and treated appropriately (3.5). In the majority of cases the source of thrombus in the deep veins of the lower extremities, especially the common femoral, superficial, femoral, and popliteal pelvic veins. Pulmonary angiography is still the gold standard in diagnosis (8).

With the increase in the elderly population, pulmonary thromboembolism is becoming a diagnosis with high morbidity and mortality that emergency medicine physicians may face frequently. Thus, identification of risk factors and determination of these risk factors contributing to mortality is important for the determination of diagnosis and preventable risk factors.

In this study, patients diagnosed with pulmonary embolism in Baskent University Ankara Hospital Adult Emergency Department from January 2011 to December 2015 were analyzed retrospectively. For all cases story, physical examination findings, laboratory findings, arterial blood gases, chest X-rays, risk factors, computed tomography, and echocardiography and lower extremity venous doppler for appropriate cases were examined and correlation between mortality and these variables were observed.

A total of 146 patients were included in the study. Deaths in the first 30 days was considered premature death. In 13.7% of patients (20 patients) early mortality was determined. 90% of patients are at an age of 65 and over; and the remaining 10% were between the ages of 45-64. 55% of patients were male and 45% were female.

Age, gender, d-dimer, creatinine, lymphocytes, pH and body temperature of the patients who diagnosed with PE in the emergency service, were correlated with early mortality. Patients with previous surgery, malignancy, history of cardiac disease, history of neurological disease and immobility were found to be more likely to pulmonary embolism.

Key words: Emergency service, pulmonary embolism, premature mortality

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Pulmoner Emboli.....	2
2.2 Pulmoner Emboli Epidemiyoloji	2
2.3 Pulmoner Embolide Predispozan Faktörler	3
2.4 Pulmoner Emboli Patofizyoloji	4
2.5 Pulmoner Emboli Klinik Sınıflandırması	5
2.6 Pulmoner Emboli Klinik Belirti ve Bulguları.....	6
2.7 Pulmoner Emboli Klinik Olasılık Değerlendirilmesi	7
2.8 Pulmoner Emboli Laboratuvar Testleri ve Görüntüleme Yöntemleri	9
2.8.1 Akciğer Grafisi	10
2.8.2 Elektrokardiyografi (EKG).....	10
2.8.3 Arter Kan Gazı.....	10
2.8.4 D-Dimer.....	10
2.8.5 Laktat	11
2.8.6 Kardiyak Troponinler	11
2.8.7 Beyin Natriüretik Peptid	12
2.8.8 Akciğer Sintigrafisi	12
2.8.9 Pulmoner Anjiyografi	13
2.8.10 Ekokardiyografi	13

2.8.11 Manyetik Rezonans Anjiyografi.....	15
2.8.12 Bilgisayarlı Tomografi -Pulmoner Anjiyografi.....	15
2.9 Pulmoner Emboli Tanı Stratejileri.....	16
2.10 Prognostik Değerlendirme Stratejileri.....	17
2.11 Pulmoner Embolide Tedavi Yöntemleri.....	20
2.11.1 Hemodinamik ve Respiratuar Destek.....	20
2.11.2 Antikoagülasyon.....	21
2.11.2.1 Parenteral antikoagülasyon.....	21
2.11.2.2 Vitamin K antagonistleri	22
2.11.2.3 Yeni Oral Antikoagülanlar	23
2.11.2.3 .1.Rivaroksaban	23
2.11.2.3 .2.Dabigatran eteksilat	24
2.11.2.3 .3.Apiksaban	24
2.11.2.3 .4.Edoksaban.....	24
2.11.3 Trombolitik Tedavi.....	24
2.11.3.1. Streptokinaz.....	25
2.11.3.2. Ürokinaz	25
2.11.3.3. Recombinant Doku Plazminojen Aktivatörü.....	25
2.11.4 Cerrahi Embolektomi	26
2.11.5 Perkütan Kateter İle Girişimsel Tedavi	26
2.11.6 Venöz Filtreler.....	27
2.12 Pulmoner Emboli Hastalarında Erken Taburculuk ve Ayaktan Tedavi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4.BULGULAR	30
5.TARTIŞMA.....	35
6.SONUÇ.....	39
KAYNAKLAR.....	40

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

- AKG:** Arteryel Kan Gazı
- AKS:** Akut Koroner Sendrom
- AMİ:** Akut Miyokard İnfarktüsü
- APTT:** Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
- BNP:** Beyin Natriüretik Peptid
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- DVT:** Derin Ven Trombozu
- DMAH:** Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
- DSA:** Digital Substraksiyon Anjiyografi
- EKG:** Elektrokardiyografi
- EKO:** Ekokardiyografi
- ELİSA:** Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
- ESC:** European Society of Cardiology
- INR:** International Normalized Ratio
- IV:** İntravenöz
- MDBT:** Multidetektör Bilgisayarlı Tomografi
- MRA:** Manyetik Rezonans Anjiyografi
- NT-proBNP:** N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide
- PBTA:** Pulmoner BT Anjiyografi
- PE:** Pulmoner Emboli
- PERC:** Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (Pulmonary Embolism Rule-out Criteria)
- PEEP:** Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı (Positive End-Expiratory Pressure)
- PESI:** Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi (Pulmonary Embolism Severity Index)
- PIOPED:** Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis
- Rt-PA:** Recombinant tissue plasminogen activator (Rekombinant doku plazminojen aktivatörü)
- RV:** Sağ Ventrikül
- SaO₂:** Arteriyel oksijen saturasyonu
- SC:** Subkütan
- SK:** Streptokinaz
- SKB:** Sistolik Kan Basıncı
- sPESI:** Simplified Pulmonary Embolism Severity Index

UFH : Unfraksiyone heparin

UK: Ürokinaz

VKA: Vitamin K antagonisti

V/Q: Ventilasyon/perfüzyon

VTE: Venöz Tromboembolizm



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Wells Skorlama Yöntemi

Tablo 2: Revize Geneva Skoru

Tablo 3: The pulmonary Embolism Rule-Out Criteria (PERC)

Tablo 4: PESI risk ciddiyetini belirleyen bağımsız parametreler

Tablo 5: Pulmoner Emboli hastalarında erken mortalite riskine göre sınıflandırma

Tablo 6: Prognostik değerlendirme için öneriler

Tablo 7: Akut pulmoner embolide ayaktan tedavi planlanan hastalarda yapılan çok merkezli çalışma

Tablo-8: PTE hastalarının ölüm oranları

Tablo-9: Erken mortalite açısından hastaların yaş, cinsiyet ve risk faktörleriyle ilgili özellikleri

Tablo-10: Erken mortalite açısından hastaların semptomları eşlik eden hastalıkları, hemodinamik-laboratuvar parametreleri ve yoğun bakım ihtiyacı durumu

Tablo-11: Hastaların vital bulguları, laboratuvar ve kan gazı analizlerinin sonuçları

Tablo-12: Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Tablo-13: PTE hastalarının yüksek riskli olup olmasına göre erken mortalite durumları

Tablo-14: PTE hastalarının Wells Skorlarının erken mortaliteye göre karşılaştırılması

Tablo-15: PE hastalarında PESI ve sPESI sınıflamalarının erken mortalite ile karşılaştırılması

1.GİRİŞ

Pulmoner emboli (PE), pulmoner damar yatağında tıkanıklıktır. Sıklıkla % 90'nın üzerinde derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonu olarak, derin bacak venlerinden kaynaklanan trombüs veya trombüs parçasından kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkamasına bağlı olarak gelişmektedir (1). PE ve DVT aynı hastalığın farklı komponentleri olması sebebiyle, venöz tromboembolizm (VTE) olarak da adlandırılabilir (2). Pulmoner emboli (PE) sık karşılaşılan kardiyovasküler acillerden biridir. Pulmoner arteriyel yatağın tıkanması sonucu, yaşamı tehdit eden akut, ama potansiyel olarak geri dönüşlü sağ ventrikül yetersizliğine yol açabilir. PE özgül bir klinik tablo ile ortaya çıkmadığı için tanısının konulması güçtür ve gözden kaçabilir (1).

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de yaşlı nüfus hızla artmaktadır, bunun sonucu olarak da acil servislerde PE ve venöz tromboemboli daha sık görülmektedir (3). Aynı zamanda son yıllarda, tanı yöntemlerindeki gelişmeler de PE tanı sıklığını arttırmıştır (5). PE tüm hastane ölümlerinin %5-15'inden sorumludur. PE geçiren ve yaşayan hastaların yaklaşık 2/3'ünde doğru tanı konulamamaktadır. PE geçiren ve tanı konulamayan hastalarda mortalite oranı %30'lara ulaşmaktadır, tanı konup uygun tedavi yapıldığında bu oran %3'lere düşebilmektedir (3,5).

PE'nin en sık nedeni, venlerde oluşan ve daha sonra koparak venöz kan akımı ile akciğere ulaşan trombüslerdir, bu trombüslerin pulmoner arteriyel yatağı tam veya kısmi tıkanması ile sonuçlanması hayatı tehdit edebilen ciddi bir kardiyopulmoner hastalık olan pulmoner emboliye neden olur (4,5). Olguların büyük bölümünde trombüs kaynağı alt ekstremitelerin derin venleri özellikle de ana femoral, süperfisal femoral, pelvik ve popliteal venlerdir. Pulmoner anjiyografi tanıda halen altın standarttır (8).

Pulmoner emboliye zemin hazırlayan faktörler hasta ile ilgili ve koşullar ile ilgili olmak üzere 2 ye ayrılır(1). Hasta ile ilgili risk faktörleri kronik kalp yada solunum yetersizliği, hormon replasman tedavisi, malignite, oral kontraseptif kullanımı, paralitik inme, önceki venöz tromboemboli, ileri yaş, obezite ve varislerdir(1). Koşullarla ilgili risk faktörleri ise kalça yada bacak kırığı, kalça veya diz eklemi replasmanı, majör genel cerrahi, majör travma, artroskopik diz cerrahisi, santral venöz kateter, kemoterapi, gebelik/doğum sonrasıdır (1).

Bu çalışmada, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi erişkin acil servisinde 2011-2015 yılları arasında acil serviste pulmoner emboli tanısı alan hastaların retrospektif olarak

taranarak, hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi, sosyodemografik özelliklerinin saptanması ve erken mortalite üzerine etkili faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Pulmoner Emboli

Pulmoner tromboemboli (PE), pulmoner damar yatağında tıkanıklık sıklıkla % 90'nın üzerinde derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonu olarak derin bacak venlerinden kaynaklanan trombus veya trombus parçasından kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarının tıkanmasına bağlı gelişmektedir (1).

PE, pulmoner arteriyel yatağın tıkanması sonucu, yaşamı tehdit eden akut, ama potansiyel olarak geri dönüşlü sağ ventrikül yetersizliğine yol açabilir. PE özgül bir klinik tablo ile ortaya çıkmadığı için tanısının konulması güçtür ve gözden kaçabilir. Mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalık olması ve erken tedavinin son derece etkili olması nedeniyle erken tanı konulması çok önemlidir (1).

PE, 2014'te yayınlanan kılavuza göre yüksek riskli ve yüksek riskli olmayan PTE şeklinde ikiye ayrılır. Hipotansiyon ve şok varsa yüksek riskli PTE, hipotansiyon ve şok yoksa yüksek riskli olmayan PTE olarak sınıflandırılır (1).

Artmış santral venöz basınç veya boyun venöz distansiyonuyla birlikte hipotansiyon olması durumunda akut miyokard infarktüsü (AMİ), tansiyon pnömotoraks, perikardiyal tamponad ya da yeni gelişen ritim bozukluğu ile birlikte mutlaka akla PE getirilmelidir (1, 2).

PE tanısı için spesifik laboratuvar testi bulunmamaktadır. D-Dimer'in duyarlılığı ve negatif prediktif değeri yüksektir, ancak özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri düşüktür (9). Bu nedenle Pulmonary Embolism Rule-out Criteria (Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (PERC)), Well's Skoru ve güncellenmiş Cenevre skoru geliştirilmiştir. PE prognozunu belirlemek için ise Pulmonary Embolism Severity Index (Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi [PESI]) kullanılmaktadır (10).

2.2 Pulmoner Emboli Epidemiyoloji

Venöz tromboemboli (VTE) ,Pulmoner emboli (PE) ve derin ven trombozunu (DVT) kapsamaktadır. Pulmoner emboli (PE) potansiyel olarak yaşamı tehdit eden akut kardiyovasküler sendromdur. VTE akut dönemde öldürücü olabilir. Kronik hastalığa yol

açabilirken aynı zamanda sıklıkla önlenemez hastalıktır. Akut PE, VTE'nin en ciddi klinik tablosudur. PE'nin epidemiyolojisini belirlemek zordur çünkü bazı durumlarda PE ani ölüme neden olabilir, tanısı tesadüfi bir bulgu ile konulabilir veya asemptomatik kalabilir (1).

PE, Avrupa'da da mortalite, morbidite ve hastane yatışlarının en sık nedenlerinden birisidir (11). Avrupa Birliği ülkelerinde (6 ülkede- 454,4 milyon toplam nüfus) 2004 yılında yapılan bir epidemiyolojik çalışmanın sonuçlarına göre; 317 bin üzerinde ölümün venöz tromboembolizmle (VTE) ilişkili olduğu bildirilmiştir (11). Bu vakaların %34'ü akut ölümcül PE iken, erken ölen hastaların sadece %7'sine PE tanısı konulmuştur. Ölümlerin %59'una PE tanısı konulamamıştır (12). Genç hastalara kıyasla 40 yaş üzerindeki hastalarda artmış risk mevcuttur ve sonraki her dekat için risk iki kat artmaktadır (1).

PE'li hastaların %70'in de proksimal DVT bulunurken, DVT' si bulunan hastaların %50'inde PE saptanmaktadır. Bununla birlikte tekrarlayan PE atakları, PE sonrası % 60 iken DVT sonrası %20 oranında olmaktadır (13). Ülkemizdeki sıklığı ise, yeterli ve düzenli veri bulunmadığından bilinmemektedir. PE'nin mortalitesi tedavi edilmemiş hastalarda yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e düşmektedir (14,15). Genellikle mortalite eşlik eden kardiyopulmoner hastalıklar, kanser ve ileri yaş ile ilişkili olabilmektedir (16).

Tedaviye rağmen VTE vakalarında % 5-23 oranında nüks görülmektedir (17,18). Riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlanmasından sonraki 6-12 aylardır (19).

2.3 Pulmoner Embolide Predispozan Faktörler

PE'de predispozan faktörler, genetik ve çevresel faktörler gibi geniş bir yelpazeden oluşur (1). Cerrahi, travma, immobilizasyon, hamilelik, oral kontraseptif kullanımı veya hormon replasman tedavisi gibi geçici veya geri dönüşlü risk faktörlerinin varlığında proveke olduğu düşünülmektedir (20). Herhangi bir risk faktörü olmadan da VTE gelişebilir. İlk PE atağından sonra kalıcı veya geçici risk faktörlerinin olması antikoagülan tedavi süresini etkileyebilir (1).

VTE için majör travma, cerrahi, alt ekstremitte kırıkları ve eklem replasmanı ve spinal kord yaralanması güçlü risk faktörleridir (21). Kanser VTE için iyi tanınan risk faktörlerindedir (22). Farklı kanser tipleri için özellikle hematolojik maligniteler, akciğer kanseri, GIS kanserleri pankreas kanseri ve beyin kanserleri en yüksek riski taşımaktadır (23,24).

Doğurganlık dönemindeki kadınlarda oral kontraseptif kullanımı da VTE için en sık risk faktörüdür (25). VTE, gebelik sırasında ortaya çıktığı zaman anne ölümlerinin en önemli nedenidir (26). Üçüncü trimester ve postpartum dönemde 6 hafta boyunca yüksek risk vardır. Gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında gebeler doğumdan sonra 3 ay boyunca 60 kat daha fazla risk taşırlar. İn vitro fertilizasyonda gebelik ile ilişkili olarak riski artırır (27). Hormon replasman tedavisi kullanan postmenopozal kadınlarda, kullanılan formülasyona bağlı olarak VTE riski değişmektedir (28).

VTE, kardiyovasküler hastalıkların bir parçası olarak ele alınmalıdır. Sigara, obezite, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve diyabet gibi yaygın risk faktörleri ile birlikte olabilir (29). Bununla birlikte koroner arter hastalığının etkileriyle, sigara içimi ve kanser ile dolaylı ilişki olduğu tespit edilmiştir (30).

Miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliğinin PE riskini arttırdığı bilinmektedir (30). Diğer taraftan VTE olan hastalarda daha sonra miyokard infarktüsü ve inme riskinin arttığı gösterilmiştir. Ancak hastaların %30 da hiçbir risk faktörü olmadan da PE tespit edilmiştir (31,32,33).

2.4 Pulmoner Emboli Patofizyoloji

Akut PE, hem dolaşımı hem de gaz değişimini etkiler. Ciddi PE'nin basınç yüklenmesi nedeniyle sağ ventrikül yetmezliği oluşturması başlıca ölüm nedeni olarak kabul edilmiştir (1).

Pulmoner arter yatağının toplam kesit alanının %30-50'den daha fazla tromboemboli ile tıkanması durumunda pulmoner arter basıncı artmaktadır (34). Tromboksan A2 ve serotonin salınımı ve PE'nin nedeni olduğu vazokonstriksiyon, başlangıçtaki pulmoner vasküler direncin artmasına katkıda bulunmaktadır (35). Anatomik tıkanıklık ve vazokonstriksiyon pulmoner vasküler direnç artışına ve arterial kompliyansa azalmaya neden olmaktadır (36).

Pulmoner vasküler dirençteki bu ani artış, Frank-Starling mekanizması ile, sağ ventrikül miyokardının kasılma özelliklerinin değişmesine ve sağ ventrikülde (RV) dilatasyona neden olmaktadır. Sağ ventrikül basıncında ve hacmindeki artış miyosit geriliminde artışına neden olarak, nörohumoral aktivasyonla, sağ ventrikül kasılma süresini uzatmaktadır. Sistemik vazokonstriksiyonla birlikte tüm kompanzatuvar mekanizmalar pulmoner arter basıncını arttırarak, sistemik kan basıncının geçici olarak normal olmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte pulmoner arter basıncı 40 mmHg'nin üzerinde olduğunda

bu adaptasyon bozulmaya başlamakta ve sağ ventrikül pompa fonksiyonu sınırlanmaktadır (37). Sağ ventrikül (RV) kasılma süresinin uzaması erken diastolik fazda interventiküler septumun sol ventriküle doğru bombeleşmesine sebep olmaktadır (38). Bu desenkronizasyon sağ dal bloğu gelişmesine neden olabilmektedir. Bunun sonucunda sol ventrikül erken diastolik dolumu azalarak, kardiyak outputun da azalmasına, sistolik arteriyel basıncın azalmasına ve hemodinamik unstabiliteye neden olmaktadır (39).

PE, aşırı nörohumoral aktivasyon sonucunda hem RV duvar gerginliğinde artışa hem de dolaşım şokuna neden olabilir. Ventriküler trombus varlığında inflamatuvar hücreler miyokardite neden olmaktadır. PE kaynaklı miyokardit sonucunda ortaya çıkan yüksek epinefrin düzeyleri mortaliteye katkıda bulunabilir (40). Yükselen biyomarkerlar, sağ ventrikül iskemisinin PE'nin akut fazında fizyopatolojik olarak önemli olduğunu göstermektedir (41,42,43).

PE'de solunum yetmezliği ağırlıklı olarak hemodinaminin bozulmasına bağlı olarak gelişmektedir (44). Düşük kardiyak output, venöz kanda desaturasyona neden olmaktadır. Ayrıca tıkalı damarlarda azalan kan akımı ve tıkalı olmayan kapiller yataktaki artan kan akımı nedeniyle ventilasyon-perfüzyon bozukluğu gelişmektedir. Hastaların 1/3'ünde ekokardiografide patent foramen ovaleye bağlı sağdan sola şant tespit edilebilir. Bu sağ ve sol atrium arasındaki basınç gradientinin tersine dönmesine ve şiddetli hipoksiye neden olarak, paradoksal emboli ve inme riskini artırmaktadır (45).

Son olarak, küçük distal emboliler genellikle hafif olan hemoptizi, plevrit ve plevral efüzyon ile sonuçlanan alveoler kanama alanları yaratabilmektedir. Bu klinik tablo 'pulmoner enfarktüs' olarak bilinmektedir ve önceden bilinen kardiyopulmoner hastalığı olmayan hastalarda gaz değişimini hafif olarak etkilemektedir (1).

2.5 Pulmoner Emboli Klinik Sınıflandırması

Akut PE klinik sınıflandırması, hastane içi ya da 30 günlük erken dönem mortalite riskini belirlemek, tanı ve tedavi stratejileri oluşturmak için kullanılmaktadır. 2014ESC (European Society of Cardiology) kılavuzuna göre sınıflandırma yapılmaktadır ve yüksek riskli PE ve yüksek riskli olmayan PE olarak ikiye ayrılmaktadır. Pulmoner emboli şüphesi olan hastalarda hipotansiyon ve şok bulguları yoksa yüksek riskli olmayan PE, eğer hipovolemi, sepsis ve yeni gelişen aritminin olmadığı hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya 15 dakika boyunca sistolik kan basıncı \geq 40 mmHg düşüş) ve şok bulguları varsa yüksek riskli PE olarak sınıflandırılmaktadır (1).

2.6 Pulmoner Emboli Klinik Belirti ve Bulguları

Pulmoner embolide klinik belirti ve bulgular nonspesifiktir. Bu yüzden tanı koymak zor olabilir. Eğer klinik tabloda pulmoner emboli şüphesi varsa ileri tetkikler yapılmalıdır. Dispne, göğüs ağrısı, senkop veya presenkop ve hemoptizisi olan çoğu hasta da pulmoner emboli tanısı akla gelmelidir (46, 47, 48).

Arteriyel hipotansiyon ve şok nadir görülen ancak önemli bir klinik prezantasyondur ve santral PE'nin ve/veya hemodinamik instabilitenin göstergesidir (49). Bazen tamamen asemptomatik olabilir ve başka hastalıklar araştırılırken tesadüfen veya postmortem otopside tanı konulabilir (1).

Charles V. Pollack ve ark.'nın (2011) yaptığı çalışmada, hastaların %50'sinde istirahat sırasında dispne, %39'unda plöretik göğüs ağrısı, %27'sinde eforla olan göğüs ağrısı ve %24'ünde DVT bulgusu ve diğer çalışmalarla uyumlu olarak %5'inde senkop bildirilmiştir (47).

Göğüs ağrısı PE'nin sık görülen semptomudur ve genellikle distal embolinin yol açtığı pulmoner enfarkta bağlı olarak pulmoner irritasyondan kaynaklanmaktadır (50). Santral PE'de sağ ventrikül iskemisine bağlı olarak, göğüs ağrısı tipik angina karakterinde olabilmektedir. Bu nedenle akut koroner sendrom ve aort diseksiyonu ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Santral PE'de akut ve şiddetli dispne görülürken, küçük periferel PE'de genellikle hafif ve geçici dispne olabilmektedir (1).

VTE için predispozan faktörlerinin bilinmesi ve mevcut predispozan faktörlerin sayısı ile artan PE olasılığının belirlenmesinde önemlidir. Ancak PE tanısı alan %30 hastada hiçbir tetikleyici faktör bulunmamaktadır (51).

Kan gazı analizinde hipoksemi, akut PE'nin tipik bir bulgusu olarak kabul edilmektedir. Fakat hastaların %40'ında arteriyel oksijen saturasyonu (sO_2) ve %20'sinde alveolar-arteriyel oksijen gradienti normal olarak saptanmaktadır (52,53).

Kan gazı analizinde hipokapni de sıklıkla gözlenmektedir. PE'de akciğer grafisi çoğunlukla anormal olmasına rağmen nonspesifik bulgular gözlenmektedir ve göğüs ağrısı ve dispnenin diğer nedenlerini dışlamak için kullanılmaktadır (54).

EKG'de V1-V4'de T dalga inversiyonu, V1'de QR paterni, S1Q3T3 paterni, inkomplet veya komplet sağ dal bloğu başlıca elektrokardiografi (EKG) bulgularıdır ve bu bulgular RV geriliminin göstergesidir. Genellikle ciddi PE vakalarında görülmektedir, ancak hastaların %40'ında sinüs taşikardisi tek bulgu olabilmektedir. Atriyal aritmi, genellikle atriyal fibrilasyon akut PE ile ilişkili olabilmektedir (55).

2.7 Pulmoner Emboli Klinik Olasılık Değerlendirilmesi

Pulmoner embolide birbirinden farklı semptom ve bulgular olmasından dolayı birçok klinik karar ve tahmin yöntemleri kullanılmaktadır (1). Prospektif araştırma (PIOPED- Prospektif Investigation on Pulmonary Embolism Diagnosis) ile klinik karar verme kuralları doğrulanmıştır (56). PE şüphesi olan vakalarda sıklıkla Wells ve arkadaşları tarafından önerilen klinik tahmin yöntemi kullanılmaktadır (Tablo-1). PE şüphesi olan hastaların semptom, bulgu ve risk faktörlerine göre skorlaması yapılarak klinik olarak düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak sınıflamalarını sağlamaktadır. Bu yöntemde; düşük skor aralığı 0-1, orta skor aralığı 2-6 ve yüksek skor aralığı ≥ 7 olarak belirlenmiştir. Bu skor aralıklarının belirlenmesinde kullanılan çeşitli parametreler bulunmaktadır. DVT'nin klinik bulgularının varlığında veya PE dışında alternatif tanı bulunmaması durumunda 3 puan; geçirilmiş VTE öyküsü varsa, kalp hızı ≥ 100 veya 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi mevcut ise 1,5 puan; hemoptizi veya aktif kanser varlığında 1 puan verilerek değerlendirme yapılmaktadır (9).

Ayrıca bu yöntemde, 0-4 aralığında PE ihtimalinin düşük olabileceği, ≥ 5 ise PE ihtimalinin yüksek oranda olabileceği belirlenmektedir. Basitleştirilmiş versiyonunda klinik olasılık değerlendirmesi olası ve olası olmayan olmak üzere iki seviyede skorlanmaktadır. Ancak uygulamada Wells yönteminin 'PE'den daha olası tanı olmama' kriterinin subjektif bir kriter olduğu için gözlemciler arasında tekrarlanabilirliğinin az olması gerekçesiyle bu yöntem revize Cenevre yöntemi ile daha basit hale getirilmiştir (57,58,59).

Revize Cenevre yönteminde; 0-3 düşük olasılık, 4-10 orta olasılıklı, 11 ve üzeri yüksek olasılıklı olarak değerlendirilmektedir (Tablo-2). Puanlama sekiz parametreden oluşmaktadır (60).

Her iki yöntemde yeterince doğrulanmıştır. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın düşük olasılıklı gruptaki hastaların %10'unda, orta olasılıklı gruptaki hastaların %30'unda ve yüksek olasılıklı gruptaki hastaların %65'inde PE tanısı doğrulanmıştır. Ancak her iki yöntemde basitleştirilmiş versiyonlarında, PE olasılığı olmayan kategorideki hastaların %12'sinde PE tespit edilmiştir (61).

Tablo.1 Wells Skorlama Yöntemi

Wells skoru		Orginal versiyon	Basitleştirilmiş versiyon
Geçirilmiş PE veya DVT		1,5	1
Kalp hızı ≥ 100 /dk		1,5	1
Son 4 hafta içerisinde geçirilmiş cerrahi veya immobilizasyon		1,5	1
Hemoptizi		1	1
Aktif kanser		1	1
DVT'nin klinik bulguları		3	1
PE'den başka olası alternatif başka tanı yoksa		3	1
Klinik olasılık değerlendirmesi			
3 seviyeli skor	Düşük	0-1	
	Orta	2-6	
	Yüksek	≥ 7	
2 seviyeli skor	PE olası değil	0-4	0-1
	PE olası	≥ 5	≥ 2

Kaynak:ESC Guidelines,European Heart Journal Advance Access published August 29, 2014

Tablo 2. Revize Geneva Skoru

Geneva skoru		Orginal versiyon	Basitleştirilmiş versiyon
Geçirilmiş PE veya DVT		3	1
Kalp hızı 75-94/ dk		3	1
≥ 95 /dk		5	2
Son 1 ayda geçirilmiş cerrahi veya fraktür		2	1
Hemoptizi		2	1
Aktif kanser		2	1
Tek taraflı alt ekstremitte ağrısı		3	1
Alt ekstremitte tek taraflı ödem ve palpasyonla ağrı		4	1
Yaş >65		1	1
Klinik olasılık değerlendirmesi			
3 seviyeli skor	Düşük	0-3	0-1
	Orta	4-10	2-4
	Yüksek	≥ 11	≥ 5
2 seviyeli skor	PE olası değil	0-5	0-2
	PE olası	≥ 6	≥ 3

Kaynak:ESC Guidelines,European Heart Journal Advance Access published August 29, 2014

Kline ve ark. (2008) D-dimer'in aşırı kullanımı sonucunda PE için kullanılan gereksiz testleri azaltmak için PERC (The Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria) kuralını geliştirmiştir. Yaş <50, kalp hızı <100/ dk, arteriyel oksijen saturasyonu $\geq 95\%$, hemoptizi olmaması, östrojen kullanımı olmayan, geçirilmiş DVT ya da PE olmaması, tek taraflı bacak şişliği yoksa, son 4 haftada geçirilmiş cerrahi ya da hastane yatışı gerektiren travma öyküsü olmaması PERC kriterlerini oluşturmaktadır (Tablo-3). Bu kriterlerin hiçbirini karşılamayan hastalarda PE olasılığı çok düşüktür ve ileri araştırmaya gerek görülmektedir (62).

Tablo 3. The Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria (PERC rule)

Yaş < 50
Kalp hızı < 100/ dk
Parmak ucu saturasyonu $\geq 95\%$
Hemoptizi
Östrojen kullanımı
Geçirilmiş DVT ya da PE öyküsü
Tek taraflı bacak şişliği
Son 4 haftada geçirilmiş cerrahi ya da hastane yatışı gerektiren travma öyküsü

Kaynak: Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2011

Arslan ve ark. (2012) yaptığı bir çalışmada bu üç skorlama yöntemi karşılaştırılmış ve acil serviste Cenevre, Kline skorlama yöntemlerine göre Wells skorlama yönteminin daha kullanışlı olduğu tespit edilmiştir. Yine skorlama yöntemlerinin PE tanısında ve ayırıcı tanısında gereksiz ileri araştırma yapılmasını ortadan kaldırmak için önemli olduğu vurgulanmaktadır (63).

2.8 Pulmoner Emboli Laboratuvar Testleri ve Görüntüleme Yöntemleri

Pulmoner emboli, tanısında en önemli basamak hastalıktan şüphelenmektir ancak risk faktörlerinin sorgulanması ve belirlenmesi gerekmektedir. Ayrıca diğer tanıların dışlanması için gerekmektedir. Klinik değerlendirme için akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), arter kan gazı ve biyokimyasal tetkikler yapılmaktadır. Bu tetkikler kesin tanı için yeterli olmamakla birlikte özellikler diğer nedenlerin dışlanması için kullanılmaktadır (2).

2.8.1 Akciğer Grafisi

Pulmoner emboli tanısı almış hastaların % 20-40'ında akciğer grafisi normaldir. Akciğer grafilerinde; kardiyomegali, subsegmental ateletazi, plevral sıvı, diafragma yükselmesi, pulmoner arterde genişleme sağ ventrikül belirginleşmesi gibi bulgular saptanabilir ancak pulmoner emboliye özgün değildir. %5 vakada genellikle komplet arter obstrüksiyonuna bağlı bir alan-lokal damarlanma azalışı (westermark işareti) ve plevral tabanlı opasite–pulmoner enfarkt göstergesi (hampton hörgücü) görülebilmektedir (8).

2.8.2 Elektrokardiyografi (EKG)

PE olgularının çoğunda EKG bulguları genellikle normaldir. Pulmoner emboli vakalarında görülen en sık değişiklik sinüs taşikardisi olmakla birlikte, akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3), DIII ve aVF 'de Q dalgası, sağ aks sapması ve sağ ventrikül yüklenmesi ve sağ ventrikül iskemisine ait EKG bulguları olabilmektedir (3).

2.8.3 Arter Kan Gazı

PE tanısında, Arter kan gazı (AKG) ve pulse oksimetre ile saturasyon ölçümlerinin sınırlı bir yeri bulunmaktadır. Pulmoner emboli tanılı hastaların çoğunda hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanmaktadır. Alveolo-arteriyel oksijen gradienti artabilmektedir ancak vakaların %20'sinde AKG ve gradient normal olabilmektedir.(3)

Jeffrey A Kline ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2003) oda havasında bakılan pulse oksimetrede, oksijen saturasyonu %95'in üzerinde olan vakalarda, % 95'in altında olanlara göre mortalitenin daha düşük olduğu gösterilmiştir (7).

2.8.4 D-Dimer

D-Dimer, çapraz bağlı fibrinin spesifik yıkım ürünüdür (64). Birçok D-Dimer ölçüm yöntemi geliştirilmiştir ve en sık ELİSA (Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay) ve lateks aglütinasyon yöntemi kullanılmaktadır (64,65). D-Dimer seviyesi, akut tromboz durumlarında, koagülasyon ve fibrinolizin aynı anda aktifleşmesi nedeniyle plazmada yükselmektedir. D-Dimer testinin negatif prediktif değeri yüksektir ve normal D-Dimer seviyelerinde akut PE ve DVT görülmesi olası değildir (1). Diğer taraftan kanser, enflamasyon, kanama, travma, cerrahi, miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olaylar

gibi çok çeşitli durumlarda fibrin üretilmektedir. Bu yüzden yüksek D-Dimer seviyesinin pozitif prediktif değeri düşüktür ve PE tanısını doğrulamak için kullanılmamaktadır (66). PE olasılığı düşük ve orta olan hastalarda PE'nin dışlanması için kullanılmaktadır.

Acil serviste, klinik şüphesi olan hastaların yaklaşık %30'unda negatif D-Dimer testi ile daha fazla test yapmadan PE dışlanmaktadır (1).

D-Dimer özgüllüğü yaşla birlikte giderek azalmaktadır ve 80 yaşından sonra yaklaşık olarak %10 azalma görülmektedir (67). Son çalışmalar D-dimer testinin performansını arttırmak için 50 yaş üzerindeki hastalara yaşa göre cut-off kullanılmasını önermektedir (68,69). Son meta-analizlere göre, yaşa göre düzeltilmiş cut-off değerinin (50 yaş üzeri hastalar için $\text{yaş} \times 10 \mu\text{g/l}$) hesaplanması halinde spesifitesinin %34-46 arttığı ve sensitivitesinin %97'sinin üzerinde olduğu gösterilmiştir (70).

2.8.5 Laktat

Plazma laktat düzeyi doku oksijen ihtiyacının ciddiyetinin göstergesi olup, arter kan gazında ölçülen kolay ve hızlı uygulanabilen bir tetkiktir. Normal kan basıncının mevcudiyetinde bile doku hipoperfüzyonunu yansıtabilen oksidatif kapasitenin belirteçidir. Oksidatif kapasite azaldığında laktat seviyesi artmaktadır (71). Hemodinamik bozukluk gelişmeden önce örneğin sepsis gibi durumlarda plazma laktat seviyesi yükselmektedir ve komplikasyon gelişme riski olan hastalarda iyi bir prognostik belirteç olarak kullanılabilir.

Vanni ve ark.'nın (2011) yaptığı bir çalışmada, başvuru anında hipotansiyon ya da RV yetmezliğinden bağımsız olarak, akut pulmoner emboli tanılı hastalarda plazma laktat düzeyinin 2 mmol/L'den yüksek olmasının mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (72).

2.8.6 Kardiyak Troponinler

Troponin T ve troponin I kardiyak kaslara spesifik enzimlerdir ve PE olgularında yükselir ancak özgün değildir. PE'de sağ kalp yetmezliği sonucunda gelişen sağ ventrikül dilatasyonu ve sağ ventrikül oksijen ihtiyacının artması sonucunda sağ koroner dolaşımı azalır ve mikroyenfarktüsler oluşabilmektedir. Bunun sonucunda da kardiyak troponin salınımı artmaktadır (2).

Becattini ve ark.'nın (2007) yaptığı bir çalışmada troponin T ve troponin I seviyelerindeki artışın kısa dönem mortalite riskinin ve PE nedenli ölüm oranlarının korele olduğu

gösterilmiştir (73). Artmış troponin düzeyleri PE ile bağlantılı olduğu ve kötü prognoz göstergesi olduğu bulunmuştur (74).

2.8.7 Beyin Natriüretik Peptid

Beyin natriüretik peptid (BNP), ventrikül hücrelerinden salgılanmaktadır ve sağ ventrikül kas liflerinde gerilme ve hipoksemi olduğunda salgılanan BNP miktarı artmaktadır. BNP yüksekliğinin erken mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak sepsis, KOAH alevlenmesi, akut böbrek yetmezliği ve travma gibi durumlarda da yükselmektedir (2).

2.8.8 Akciğer Sintigrafisi

Yüksek çözünürlüklü multi dedektör bilgisayarlı tomografi(MDBT)kullanılmadan önce PE şüphesinde çok yaygın olarak kullanılan akciğer sintigrafisi artık klinik olasılığının yüksek olduğu, ancak BT anjiyografi ile tanı sağlanamadığı durumlarda, kontrast madde allerjisi öyküsü olan, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya gebelerde alternatif bir tanı yöntemidir (1). Güvenli ve daha az alerjik reaksiyona neden olmaktadır (2). Sintigrafide teknesyum (Tc)-99 işaretli makroagregat albümin moleküllerinin intravenöz enjeksiyonu sonrasında akciğer perfüzyonunun doku düzeyinde değerlendirilmesi prensibine dayanmaktadır. Tıkanma olan yerlerdeki pulmoner kapilerlere bu parçacıklar ulaşamayacağından sintigrafide bu alanlar patolojik olarak görüntülenecektir. Ventilasyon sintigrafisi ksenon (Xe)-133 gazı, Tc-99m işaretli aerosollar ya da Tc-99m işaretli karbon parçacıkları (Technegas) ile yapılmaktadır. Ventilasyon sintigrafisinin (V/Q) yapılmasının nedeni ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu belirlenmesidir. PE'de ventilasyonun perfüzyonu azalmış bölgelerde normal olması beklenmektedir (76,77).

Normal sintigrafide ile PE'nin dışlandığı çalışmalarda, hastalarda 3 aylık VTE riski %1'in altında bulunmasına rağmen, PE şüphesi olan hastaların % 20' sinin sintigrafisinin normal olduğu bilinmektedir. Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi, yüksek ve orta klinik olasılıklı PE hastalarda genellikle tanı koydurucudur (2). Bununla birlikte önceden geçirilmiş PE öyküsü varsa, düşük klinik olasılık mevcut ise ek tetkikler önerilmektedir (78,81). Buna karşılık acil servislerde PE şüphesi olan hastalarda V/Q sintigrafisi ile %30-50 arasında tanı sağlanmaktadır (78,81,82).

Anderson DR ve ark.'nın (2007) yaptığı bir prospektif klinik çalışmada, normal perfüzyon sintigrafisi olan hastalarda antikoagülan tedavinin verilmemesinin güvenli olduğunu ileri sürülmüştür. Son zamanlarda V/Q taramayla BT karşılaştırması yapılan randomize

çalışmalarda bu doğrulanmıştır (78). Son POIPED II çalışması da PE tanısını koymak için yüksek klinik olasılıklı hastalarda V/Q sintigrafisinin etkinliğini ve normal perfüzyon sintigrafisinin PE tanısını dışladığını doğrulamaktadır (79). Ancak normal perfüzyon sintigrafisi sadece normal akciğer grafisi olan hastalarda kabul edilebilmektedir (80).

MDBT anjiyografi ile karşılaştırıldığında V/Q sintigrafisinin segmental ve subsegmental embolileri tanımda etkinliği daha düşüktür. Pulmoner vasküler yapılarda parsiyel oklüzyona neden olan embolilerde kan akımı devam ettiği için sintigrafide saptanması mümkün olmayabilmektedir (80).

2.8.9 Pulmoner Anjiyografi

Pulmoner anjiyografi yıllardır PE tanısında veya dışlanmasında kullanılan altın standart tetkik olmasına rağmen, artık aynı tanısal doğruluğa sahip, daha az invaziv BT anjiyografi tercih edilmektedir (83). Pulmoner anjiyografi sıklıkla akut PE tedavisinde perkütan katetere rehberlik etmesi için kullanılmaktadır (1). Digital substraksiyon anjiyografisi (DSA) ile görüntüsü kalitesi artmıştır (84). DSA, konvensiyonel anjiyografiye göre daha az kontrast madde gerektirmektedir ve nefesini tutabilen hastalarda periferik pulmoner damarlarda daha mükemmel görüntü kalitesi sağlamakla birlikte; kalp hareketlerine bağlı artefaktlar nedeniyle ana pulmoner arter görüntülenmesi için daha az kullanışlıdır (1). Pulmoner anjiyografide akut PE tanısı, ya dolma defekti olarak ya da pulmoner arter dalında kesilme defekti olarak iki şekilde trombüs lehine doğrudan kanıt oluşturmaktadır (84). DSA ile subsegmenter arterler içindeki 1-2 mm kadar küçük trombüsler görüntülenebilmesine rağmen gözlemciler arasında önemli değişkenlik söz konusudur (85,86).

PE'nin dolaylı belirtileri arasında kontrastın yavaş akımı, bölgesel hipoperfüzyon ve pulmoner venöz akımın gecikmesi ya da azalması yer almaktadır, ancak bunların geçerliliği değerlendirilmediği için, hiçbiri tanısal değildir. Lümen obstrüksiyonun derecesini belirlemek için Miller skoru kullanılabilir (87).

BT pulmoner anjiyografinin geliştirilmesiyle pulmoner anjiyografinin invazif ve riskli olduğu için tanı işlemi olarak artık nadiren tek başına kullanılmaktadır (88).

2.8.10 Ekokardiyografi

Akut PE ekokardiyografi (EKO) ile tespit edilebilen sağ ventrikül (RV) basıncının artmasına ve disfonksiyonuna yol açabilmektedir. RV'nin kendine özgü geometrisi

nedeniyle, RV boyutu ve fonksiyonuyla ilgili hızlı ve güvenilir bilgi sağlayan hiçbir bireysel ekokardiyografik parametre bulunmaktadır. Bu nedenle PE tanısı için kullanılacak ekokardiyografik kriterler ile ilgili çalışmalar arasında farklılık bulunmaktadır. %40-50 arasında bildirilen negatif prediktif değer nedeniyle negatif EKO sonucuyla emboli tanısı dışlanmamaktadır (89,90,91). Bununla birlikte sağ ventrikül yüklenme ve işlev bozukluğu, akut PE olmadan da, eşlik eden kardiyak veya respiratuar hastalıklara bağlı olarak görülebilmektedir (92). PE tanılı hastaların en az %25'inde RV dilatasyonu bulunmaktadır ve hastalığın risk sınıflandırması için faydalıdır. RV ejeksiyon paterninin bozulması (60-60 işareti) veya RV serbest duvarının apekse göre kontraktilesinin azalması (McConnell işareti) gibi ekokardiyografi bulgularının, eş zamanlı kardiyorespiratuar hastalık varlığında bile, PE tanısı için yüksek pozitif prediktif değere sahip olduğu rapor edilmiştir (93). Ek olarak ekokardiyografide McConnell bulgusunu taklit edebilen RV enfarktüsüne bağlı RV serbest duvar hipokinezi veya akinezisi olan hastaların, akut PE tanısını almasını önlemek için, eşzamanlı olarak basınç aşırı yüklenmesine ait ekokardiyografi bulgularının da olması gerekmektedir (94).

Ekokardiyografik inceleme PE şüphesi olan ancak hemodinamik olarak stabil olan ve normotansif olan hastalarda tanı çalışmalarının bir parçası olarak kullanılması tavsiye edilmemektedir (89). Yüksek riskli PE şüphesi taşıyan hastalarda, şok ya da hipotansiyonla başvuran, RV aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğu ile ilgili ekokardiyografi bulgularının bulunmaması, pratikte hemodinamik dengesizlik nedeni olarak PE'nin dışlanmasını sağlar. Ayrıca ekokardiyografi; kalp tamponad, aort diseksiyonu, akut valvuler disfonksiyon, sol ventrikül disfonksiyonu ya da hipovolemiyi tespit ederek şok ayırıcı tanısında yardımcı olabilmektedir. Diğer taraftan hemodinamik açıdan tehlikeli ve acil BT anjiyografi uygulanamayan PE şüphesi olan hastalarda RV basıncı aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğunun kesin olmayan bulguları, PE tanısını yaklaştırmaktadır ve PE'ye yönelik acil reperfüzyon tedavisini haklı çıkarmaktadır (95).

Akut PE'li hastaların % 4'ünden daha azında transtorasik veya transözofageal ekokardiyografi ile mobil sağkalp trombüsleri saptanabilmekle birlikte, bu oran yoğun bakım ünitelerinde %18'i bulmaktadır (95-98). Mobil sağ kalp trombüsü PE tanısını doğrulamakla birlikte RV disfonksiyonu ve yüksek erken mortalite ile ilişkilidir (98-100).

2.8.11 Manyetik Rezonans Anjiyografi

Son zamanlarda manyetik rezonans anjiyografi (MRA) ile ilgili çalışma sayısı artmakla birlikte, bu çalışma sonuçlarına göre MRA, PE'de kullanım için yetersizdir ve henüz klinik uygulama için hazır değildir (101,102).

2.8.12 Bilgisayarlı Tomografi -Pulmoner Anjiyografi

Bilgisayarlı tomografideki teknolojik gelişmeler nedeniyle, Pulmoner emboli tanısında pulmoner BT anjiyografinin rolü artmaktadır. Birçok merkezde, artmış D-Dimer düzeyi saptanan hastalarda ikinci sırada yapılan tetkik olmasına rağmen, yüksek klinik olasılıklı hastalarda ilk tetkik olarak kullanılmaktadır. Yüksek çözünürlüklü multi dedektör bilgisayarlı tomografi (MDBT) ile pulmoner emboli şüphesi olan vakalarda, en az segmental seviyeye kadar olan pulmoner vasküler yapıların görüntülenmesi yapılmaktadır (103,104). Ayrıca vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimi, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de göstermektedir (105).

Çok merkezli, prospektif yapılan PIOPED II (Prospektif Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) (2005) çalışmasına göre, MDBT'nin duyarlılığı % 83 özgüllüğü % 96 olarak saptanmıştır. Ayrıca PIOPED II'de, MDBT'nin prediktif değerlerinin klinik olasılığa etkisi vurgulanmaktadır. Wells skoru ile değerlendirilen hastalarda negatif BT'nin negatif prediktif değeri, düşük klinik olasılıklı PE'de % 96 iken, orta klinik olasılıklı olanlarda % 89, yüksek klinik olasılıklı olanlarda % 60 olarak saptanmıştır. Bunun aksine pozitif BT'nin pozitif prediktif değeri, orta ve yüksek klinik olasılıklı hastalarda % 92-96 oranında saptanırken, düşük klinik olasılıklı hastalarda %58 gibi çok düşük değerler saptanmıştır. Bu nedenle hastalar değerlendirilirken klinik olasılık ve MDBT arasındaki uyumsuzluk halinde dikkatli olunmalıdır (1,106).

Carrier ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2010) MDBT ile yapılan metaanalizde trombüs saptanmayan hastalarda 3 ay sonunda VTE sıklığı %1,2 ve ölümcül PE sıklığı 0,6 olarak bulunmuştur (107).

Sonuç olarak PE klinik olasılığı yüksek olmayan hastalarda negatif MDBT pulmoner emboli tanısını dışlamak için yeterli bulunmasına rağmen, yüksek klinik olasılıklı hastalarda BT negatif olması halinde bile ileri araştırma gerekliliği hala tartışmalıdır. Bununla birlikte klinik şüphesi olmayan ancak tüm toraks BT incelemelerinde tesadüfen saptanan PE vakası %1-2 oranındadır. Bu vakalar genellikle kanser hastaları olmasına rağmen, paroksizmal atriyal fibrilasyon veya kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon öyküsü

olanlar oluşturmaktadır (108-109). Bu hastaların tedavisiyle ilgili net bir veri bulunmamasına rağmen bazı yazarlar bu hastaların antikoagülanlar ile profilaktik tedavisini önermektedirler (111).

2.9 Pulmoner Emboli Tanı Stratejileri

Pulmoner Emboli klinik şüphesi olan hastalarda tanısal çalışmaların sonuçlarında PE'nin doğrulanma prevalansının, hastalık şüphesinin yüksek olduğu gruplarda %10-35 aralığında olduğu görülmüştür. Bu nedenle klinik değerlendirme, D-Dimer ölçümü ve görüntüleme teknikleri gibi çeşitli kombinasyonları içeren önerilmiş ve onaylanmış tanı algoritmaları kullanılmaktadır (112). Ancak tanısal stratejilerin uygulanmaması ve antikoagülan tedavinin zamanında başlanılmaması durumunda VTE ataklarında ve ani kardiyak ölümlerin sayısında takip eden 3 aylık dönemde önemli oranda artışlara neden olmaktadır. 2014 yılında yeni çalışmalar neticesinde ESC PE kılavuzu güncellenmiştir (113,114,115).

Şok veya hipotansiyonla birlikte yüksek klinik PE şüphesi, hayatı tehdit eden bir durumdur. Ayrıca şok ya da hipotansiyonla başvuran hastalar ayrı bir klinik sorun teşkil eder ve ayrıca tanısında akut kapak disfonksiyonu, tamponad, akut koroner sendrom (AKS) ve aort diseksiyonu düşünülmelidir. Bu durumda en yararlı ve ilk yapılması gereken test akut PE'nin hemodinamik dekompanzasyonu nedeniyle olan RV disfonksiyonun ve akut pulmoner hipertansiyonun yatak başı transtorasik ekokardiografi ile gösterilmesidir (116). RV disfonksiyonu EKO ile gösterilmesi durumunda unstabil hastada daha fazla kanıt aranmadan reperfüzyon tedavisine başlanmalıdır (1). Yatak başı görüntüleme teknikleri varsa pulmoner arter ve dallarında olan trombüsü görüntülemek için transözofageal ekokardiografi veya proksimal DVT'yi görüntülemek için kompresyon venöz ultrasonografi yapılabilir. Hasta destekleyici tedavi ile stabilize edilir edilmez BT anjiyografi ile tanı kesinleştirilmelidir (117,118).

Şok veya hipotansiyonun olmadığı şüpheli PE vakalarında; PBTA ilk basamak tetkik olmamalıdır. Acil servise başvuran hastalarda ilk basamak klinik olasılık değerlendirme ile birlikte D-Dimer ölçümü olmalıdır. Hastaların yaklaşık %30'unda PE ekarte edilmektedir ve 3 aylık tromboemboli riski %1 oranındadır (1). Yüksek klinik olasılıklı hastalarda negatif prediktif değeri düşük olması nedeniyle D-Dimer ölçülmesi önerilmemektedir. Birçok merkezde PBTA yüksek klinik olasılığı olan hastalarda ilk basamak ve yüksek D-Dimer seviyesi olan hastalarda ikinci basamak tetkiktir. PBTA de pulmoner arter dallarında ve segmental düzeyde pıhtının gösterilmesi PE için tanısaldır (1).

2.10 Prognostik Değerlendirme Stratejileri

Akut PE hastalarında, hastanede veya 30 günlük dönemde erken sonuçların belirlenmesinde prognostik değerlendirme stratejileri kullanılmaktadır. Hastaların ayaktan mı yoksa yatarak mı tedavi edileceğine karar verilmesini kolaylaştırmak için geliştirilmiştir. Geliştirilen stratejilerde PE bağlı risk, hastanın klinik durumu ve eşlik eden hastalıklar göz önüne alınarak yapılmıştır. Klinik şüphe aşamasında hipotansiyon ve şokun olduğu unstabil hastalar yüksek riskli hastalar olarak değerlendirilmelidir. Gerekli tetkikler ile PE tanısı konulduktan sonra reperfüzyon tedavisi başlanmalıdır (1).

Şok ve hipotansiyon olmayan hastalarda olumsuz erken sonlanım riski yüksek olmadığından PE tanısı konulduktan sonra ayrıntılı risk sınıflaması ile birlikte hastanede yatış süresi ve tedavi stratejileri planlanmalıdır. Bu hastalarda risk değerlendirilmesinde PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) ve sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) gibi doğrulanmış klinik prognostik puanlamalar kullanılabilir (1).

PESI, Aujesky ve ark. (2005) tarafından geliştirilmiş ve geçerliliği onaylanmıştır. Öykü ve fizik muayeneden oluşan 11 klinik parametre ile olumsuz tıbbi sonuç ve artan mortalite riskini belirleyen 5 risk sınıflamasından oluşmaktadır (119). 11 parametre; iki demografik özellik (yaş, erkek cinsiyet), üç eşlik eden hastalık (kanser, kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalığı), altı klinik bulgudan (nabız ≥ 110 /dk, SKB < 100 mmHg, solunum hızı ≥ 30 /dk, vücut sıcaklığı < 36 , oksijen saturasyonu < 90 ve mental durum) oluşmaktadır. Her bir parametre puanlandırılmıştır. Risk sınıflamasında, her risk grubu için 30 günlük mortalite hesaplanmış ve sınıf I çok düşük risk ($65 \leq$ puan), sınıf II düşük risk (66-85), sınıf III orta risk (86-105), sınıf IV yüksek risk (106-125), sınıf V çok yüksek risk (125 $>$) olarak belirtilmiştir. 30 günlük mortalite riskinin ciddiyetini belirleyen bağımsız parametreler ve puanları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (1).

Tablo 4.PESI Risk Ciddiyetini Belirleyen Bağımsız Parametreler

PESI		sPESI
Parametre	Puan	Puan
Yaş	Hastanın yaşı	1 puan (80 yaş >)
Cinsiyet (erkek)	10 puan	-
Kanser öyküsü	30 puan	1 puan
Kalp yetmezliği	10 puan	1 puan
Kronik AC hastalığı	10 puan	
Nabız ≥ 110 / dk	20 puan	1 puan
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg	30 puan	1 puan
Solunum sayısı ≥ 30 / dk	20 puan	-
Vücut sıcaklığı < 36° C	20 puan	-
Mental durum değişikliği	60 puan	-
Arteriyel O ₂ saturasyonu < %90	20 puan	1 puan

Kaynak:ESC Guidelines,European Heart Journal Advance Access published August 29, 2014

Akut PE tanısı alan hastalarda, PESI'nin uygulanmasının pratik olmaması sebebiyle, Jimenez D ve ark.(2010) tarafından basitleştirilmiş PESI (sPESI) yöntemi geliştirmiştir. sPESI de her bir parametre için 1 puan verilmektedir. Bu yöntemde kullanılan parametreler; yaş 80 üstü, kanser öyküsü, kronik kardiyopulmoner hastalık, nabız ≥ 110 /dk, SKB<100 mmHg ve arteriyel O₂ saturasyonu < %90'dır. Kullanılan parametrelerin puanlaması sonucunda; 0 (sıfır) puan hesaplandığında mortalite için düşük risk, 1 ve üzeri hesaplandığında ise mortalite için yüksek risk olarak değerlendirilmektedir. sPESI ve orijinal PESI'nın 30 günlük mortaliteyi öngörmeye benzer prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (120).

PE'li hastalarda PESI sınıf I veya II (sPESI 0) ile gösterilen düşük riskli grupta erken olumsuz sonuçlar azdır. sPESI, 0 olan hastalarda 30 günlük mortalite riski %1'dir (120,121). Diğer taraftan 30 günlük mortalite oranı PESI sınıf V olan hastalarda %24,5 ve sPESI ≥ 1 olan hastalarda ise % 10,9 olarak bulunmuştur (119). Bu yüzden PESI Sınıf $\geq III$ ve sPESI I ≥ 1 normotansif hastaların orta risk grubu oluşturduğu kabul edilmektedir. Bu kategoride ayrıca risk değerlendirmesinde PE kaynaklı akut basınç yüklenmesine yanıt olarak oluşan RV durumu dikkate alınmalıdır. Hem RV disfonksiyonu (ekokardiyografi/ BT anjiyografi) hemde dolaşımda yükselen kardiyak enzim seviyeleri (pozitif kardiyak troponin testi) bulunan hastalar orta-yüksek risk kategorisinde sınıflandırılması gerekmektedir. Bu kategorideki hastalar yakından takip edilmeli ve reperfüzyon

tedavisinin başlanması gerekmektedir (1,122). Diğer taraftan RV, EKO ve BT anjiyografide normal ve/veya normal kardiyak enzim seviyesi bulunan hastalar orta-düşük risk grubundadır. Yine PESI sınıf I –II veya sPESI 0 olan hastalarda kardiyak enzim yüksekliği veya RV disfonksiyon bulguları olması durumunda orta-düşük risk kategorisinde sınıflandırılabilir.

PE hastalarında erken mortalite riskine göre sınıflandırma ve prognostik değerlendirme için öneriler aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir.

Tablo 5. PE Hastalarında Erken Mortalite Riskine Göre Sınıflandırma

Erken mortalite riski		Risk parametreleri ve skorları			
		Şok veya hipotansiyon	PESI sınıf III-V veya sPESI ≥ 1	RV disfonksiyonu bulguları	Kardiyak enzim sonuçları
Yüksek		+	+	+	+
Orta	Orta-yüksek	-	+	Her ikisinde +	
	Orta-düşük	-	+	İkisinden biri / hiçbiri -	
Düşük		-	-	İsteğe bağlı değerlendirilmesi; Her ikisinde -	

Kaynak:ESC Guidelines,European Heart Journal Advance Access published August 29, 2014

Tablo 6.Prognostik Değerlendirme İçin Öneriler

Öneriler	Sınıf	Düzey
şüpheli veya doğrulanmış PE ilk risk sınıflaması -şok veya kalıcı hipotansiyon varlığına göre -erken ölüm riski yüksek olan hastaların belirlenmesi için tavsiye edilir.	I	B
Yüksek riskli olmayan hastalara, orta ve düşük riskli PE ayırımında PESI ve sPESI gibi doğrulanmış klinik risk skorları kullanılması göz önünde bulundurulmalıdır.	IIa	B
Orta riskli hastalarda, eko veya BT anjiyografi ile sağ ventrikül ve laboratuvar markerları ile kardiyak hasarın değerlendirmesi ile ayrıntılı risk sınıflaması düşünülmelidir.	IIa	B

Kaynak:ESC Guidelines,European Heart Journal Advance Access published August 29, 2014

2.11 Pulmoner Embolide Tedavi Yöntemleri

2.11.1 Hemodinamik ve Respiratuar Destek

Yüksek riskli PE hastalarında düşük sistemik outputla sonuçlanan akut RV yetmezliği önde gelen ölüm nedeni olmasından dolayı PE ve RV yetmezliği olan hastalarda destek tedavi hayati önem taşımaktadır (123).

Deneysel çalışmalar, agresif hacim genişlemesinin hiçbir yararının olmadığını, hatta refleks mekanizmalarla kasılmayı deprese ederek veya gereğinden fazla esnemesine neden olarak RV fonksiyonunun daha da kötüleştirdiğini göstermektedir (123). Diğer taraftan ılımlı sıvı (500ml) yüklemesi, düşük kardiyak indeks ve normal kan basıncı olan PE hastalarında kardiyak indekste artmaya yardımcı olabilmektedir (124).

Vazopresörlerin kullanımı, farmakolojik, cerrahi ya da girişimsel reperfüzyon tedavisi ile paralel veya beklerken çoğu zaman gereklidir. Norepinefrin sistemik kan basıncını artırışı ve periferik vasküler alfa reseptör stimülasyonu ile RV koroner perfüzyonunu artırırken, direkt pozitif inotropik etki yoluyla da RV fonksiyonunu iyileştirmektedir, kullanımı hipotansif hastalarla sınırlandırılmalıdır (125). Düşük kardiyak indeks ve normal kan basıncı olan PE'li hastalarda dopamin ve /veya dobutamin kullanılması düşünülebilir, bununla birlikte fizyolojik değerlerin üzerinde kardiyak indeksi yükselterek ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu şiddetlendirebilir (125). Vazodilatörler, pulmoner arter basıncını ve pulmoner vasküler direnci azaltmaktadır, ancak bu ilaçların sistemik uygulanması ve pulmoner vasküler sistem için özgüllüğü olmaması probleme neden olmaktadır (126). Küçük klinik çalışmalardan elde edilen verilere göre, nitrik oksit inhalasyonunun PE'li hastalarda hemodinamik durumu ve gaz alışverişini arttırabildiği gösterilmiştir (126,127). Ön veriler, Levosimendanın pulmoner arter vazodilatasyonu ile birlikte RV kontraktilesini arttırarak pulmoner arter basıncını azalttığını göstermektedir (128).

Pulmoner Emboli hastalarında, hipoksemi ve hipokapni ile sık karşılaşılmasına rağmen, birçok durumda orta şiddette bulunmaktadır. Hipoksemi genellikle oksijen desteği ile geri çevrilebilir. Mekanik ventilasyon gerektiği zaman, hemodinamik olumsuz etkilerini sınırlamak için önlemler alınmalıdır. Özellikle mekanik ventilasyon tarafından uyarılan pozitif intratorasik basınç venöz dönüşü azaltır ve masif PE olan hastalarda RV yetmezliği daha da kötüleşebilmektedir. Dolayısıyla Pozitif Ekspiryum Sonu Basınç (PEEP) dikkatli ayarlanmalıdır ve inspirasyon sonu basıncı, 30 cmH₂O, tutmak için düşük tidal hacim (yaklaşık 6 ml/kg) kullanılmalıdır (1).

2.11.2 Antikoagölasyon

Akut PE hastalarında hem erken ölüm ve tekrarlayan semptomlar hem de ölümcül VTE'nin önlenmesi amacıyla antikoagölasyon önerilmektedir. Antikoagölün tedavinin standart süresi en az 3 ay olmalıdır, ancak bazı durumlarda tedavi süresi uzatılabilir veya süresiz kullanılabilir. Söz konusu dönemde akut faz tedavisi ilk 5-10 gün içinde parenteral antikoagölasyon uygulamasından oluşmaktadır. Bununla birlikte parenteral tedavi devam ederken vitamin K antagonisti (VKA) başlanabileceği gibi alternatif olarak Dabigatran veya Edoksaban gibi yeni oral antikoagölünler kullanılabilir. Rivoksaban veya apiksaban verilirse parenteral tedavi ile birlikte ya da 1-2 gün verildikten sonra başlanmalıdır (1).

2.11.2.1 Parenteral antikoagölasyon

Parenteral antikoagölasyon orta ve yüksek klinik olasılıklı PE hastalarında tanısal testlerin sonuçlarını beklerken başlanmalıdır. Fraksiyone olmayan heparin (UHF), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya fondaparinux gibi parenteral antikoagölünler tedavide kullanılmaktadır.

PE başlangıç antikoagölasyonunda, majör kanama riski ve heparinin indüklediği trombositopeni (HIT) riski düşük olduğundan DMAH ve fondaparinux, UHF'ye göre daha çok tercih edilmektedir (129-132). Diğer taraftan UFH primer reperfüzyon düşünülen hastaların yanı sıra ciddi böbrek yetmezliği ve ciddi obezitesi olan hastalarda önerilmektedir (133).

UFH, yarılanma ömrü doza bağlı olarak 30 dk-3 saat arasında değişmektedir ve intravenöz (IV) veya subcutan (s.c) enjeksiyon yoluyla uygulanmaktadır. Etkinliği aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile izlenebilmesi ve protamin ile etkileri geri döndürebilmesi nedeniyle yüksek riskli hastalarda daha avantajlıdır. PE hastalarında trombolitik tedavi sonrasında veya embolektomi uygulanacak hastalarda heparin ile IV infüzyon tedavisi tercih edilmelidir (2).

Heparin başlangıçta yükleme dozu olarak 80 IU/kg IV bolus uygulanır ve sonrasında 18 IU/kg/sa veya 1300 IU/sa infüzyona geçilmektedir (134). aPTT ile yakından izlenmelidir ve hastanın bazal aPTT değerinin veya normal aPTT değerinin (25-35 sn) 1,5 katı olmalıdır (135). Subcutan heparin uygulamasında aPTT takibine gerek yoktur ve 333 IU/kg s.c yükleme dozundan sonra günde iki defa 250 IU/kg s.c dozunda devam

edilmektedir. Tedaviye ilk 24 saat içinde varfarin eklenmelidir ve INR değeri 2,0-3,0 olduğunda heparin kesilmelidir (136).

Heparinin en sık yan etkisi kanama olmakla birlikte majör kanama komplikasyonu %0,2 arasındadır (137). Ancak son bir ay içinde ameliyat öyküsü, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, ciddi trombositopeni ($50.000/mm^3$), uzamış aPTT ve birlikte antiagregan tedavi alanlarda kanama riski yüksektir. Heparin direnci, heparine bağlı trombositopeni, deri döküntüleri, osteoporoz, hiperkalemi ve hipersensivite reaksiyonları diğer yan etkileridir (2).

Akut PE'de kullanılan DMAH'ler; Enoksaparin (1,0 mg/kg günde 2 kez veya 1,5 mg/kg² günde 1 kez), Tinzaparin (175 U/kg, günde 1 kez), Dalteparin (100 IU/kggünde 2 kez veya 200 IU/kggünde 1 kez), Nadroparin, Fondaparinux (50 kg altına 5 mg, 50-100 kg arasına 7,5 mg, 100 kg üzerine 10 mg /günde 1 kez)'dir (2).

DMAH kullanılırken rutin takibe gerek olmamakla birlikte gebelikte anti-faktör Xa aktivitesi ile periyodik takip yapılabilmektedir (138). Anti-faktör Xa aktivitesi pik değeri son enjeksiyondan 4 saat sonra ölçüm yapıldığında elde edilmektedir ve hedef değer günde 2 kez uygulama için 0,6-1,0 U/ml, günde 1 kez uygulama için 1.0-2.0 U/ml'dir (139).

Fondaparinux, selektif ve sentetik faktör Xa inhibitörüdür. Yarılanma ömrü 15-20 saattir. Ağırlığa göre ayarlanmış dozları ile günde bir kez subcutan enjeksiyon yapılmaktadır ve izlem gerekmemektedir. UFH ile benzer kanama oranlarına sahip olmakla birlikte, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Bu nedenle kreatinin klirensi 30-50 ml/dk olan hastalarda vücutta birikime neden olması ve artmış kanama riski nedeniyle doz %50 azaltılmalıdır (140).

2.11.2.2 Vitamin K antagonistleri

Vitamin K antagonistleri, oral antikoagülan olarak 50 yıldan uzun süredir altın standart olarak kullanılmaktadır. Oral antikoagülanlar en kısa sürede, tercihen parenteral tedaviyle birlikte başlanmalıdır. En yaygın kullanılan ve PE için en fazla tercih edilen antikoagülan 'sodyum warfarin'dir. Warfarin, K vitaminine bağlı olarak karaciğerde oluşan pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II , VII, IX ve X) sentezlerini inhibe ederek etki göstermektedir. UFH, DMAH veya fondaparinux ile birlikte en az 5 gün süreyle ve arka arkaya 2 gün süreyle INR (international normalized ratio) 2,0-3,0 olana kadar kullanılmaya devam edilmelidir. Warfarin kanama riski düşük olan ve 60 yaş altı ayakta tedavi alan hastalara ilk 2 gün 10

mg/gün, kanama riski olan ve 60 yaş üstü yaşlı hastalarda 5 mg/gün verilmesi ve INR seviyesi 2,0-3,0 olacak şekilde dozunun ayarlanması önerilmektedir (141,142,143).

INR değeri istenen seviyeye ulaştıktan sonra, ilk ay haftada bir, ikinci ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir INR ölçümü yapılmalıdır (144). Ancak kontrol amaçlı bu değerlendirmeler karaciğer fonksiyon bozukluğunda, konjestif kalp yetmezliğinde, sık diyare varlığında, diyetle K vitamininin azaldığı veya arttığı hastalarda daha sık aralıklarla yapılmalıdır (2).

Warfarin'in en sık görülen yan etkisi kanama olmakla birlikte karaciğer fonksiyon bozukluğu, alopesi, dermatit ve ürtiker de görülebilmektedir. Ayrıca protein C eksikliği olan kişilerde 10 mg/gün ve üzeri dozda warfarin verildiğinde ciltte nekroza neden olabilmektedir (2).

2.11.2.3 Yeni Oral Antikoagülanlar

Yeni geliştirilen oral antikoagülanlardan rivaroksaban, apiksaban ve endoksaban direkt faktör Xa üzerinden etki gösterirken, dabigatran ise trombin üzerine direkt veya selektif olarak inhibitör etki göstermektedir. Derin ven trombozu ve stabil PE'li hastalarda yapılan prospektif, randomize ve plasebo kontrollü çalışmalarda, rivaksoban ve apiksabanın VTE'nin akut döneminde nüks ve erken mortalite açısından standart tedavi kadar etkili olduğu, uzun süreli idame tedavisinde warfarine göre daha az majör kanamaya neden oldukları gösterilmiştir (145).

Yeni oral antikoagülanlar; oral alınmaları, etkilerinin hızlı olmaları, yarı ömürlerinin kısa olması ve takip gerektirmemesi gibi avantajları bulunmaktadır. Ayrıca daha az intrakranial kanama riski ve yiyecek-ilaç etkileşimine sahiptir. Ancak bu ilaçların antidotlarının bulunmaması ve kısa yarı ömürleri nedeniyle doz atlandığında etkilerinin kaybolmasıyla birlikte geçerliliği ispatlanmış izlem metodlarının bulunmaması dezavantajlarıdır (2).

Gebelerde, kanser hastalarında ve yüksek riskli PE vakalarında henüz yeterli kanıt olmadığından kullanılmaları henüz önerilmemekle birlikte, ileri yaş ve birden fazla komorbiditesi bulunanlarda yüksek kanama riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (2).

2.11.2.3 .1.Rivaroksaban

Direkt faktör Xa inhibitörüdür. Karaciğer ve böbrek yoluyla atılır ve maximum konsantrasyona 2-4 saat sonra ulaşır. Akut PE ve DVT de 3 hafta süreyle 15 mg/gün günde 2 kez, sonrasında 20 mg/gün tek doz olarak uzun süreli idame tedavisinde kullanılabilir.

Terapötik doz aralığı kreatin klirensine göre ayarlanır ve kreatinin klirensi 50 ml/dk üzerinde olan hastalarda 20 mg/gün, altında olan hastalarda 15 mg/gün dozunda kullanılmalıdır. Ayrıca kreatinin klirensi 15 ml/dk olan hastalarda kontrendikedir (145,146).

2.11.2.3 .2.Dabigatran eteksilat

Direkt trombin inhibitörüdür. Renal yolla atılır ve yarılanma ömrü 12-17 saattir. Maximum konsantrasyona 1-2 saatte ulaşır. Akut VTE tedavisinde etkinliği ve güvenliği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Ortopedik cerrahi ve atriyal fibrilasyon olgularında hem profilaksi hem de VTE tedavisinde kullanılabilir. Yüksek riskli olmayan PE'nin uzun süreli idame tedavisinde 150 mg, günde 2 kez önerilmektedir. Ancak 80 yaş üzerinde, GIS yakınmaları olanlarda 110 mg, günde 2 kez önerilmektedir (2).

Kullanımı sırasında monitorizasyona gerek olmamasına rağmen spesifik bir antidotu bulunmamaktadır. Kreatinin klirensi 30 ml/dk altında olanlarda kullanımı önerilmemektedir (2).

2.11.2.3 .3.Apiksaban

Direkt faktör Xa inhibitörüdür. VTE tedavisinde akut dönemde 10 mg, günde 2 kez 7 gün süreyle, uzun süreli idame tedavisinde 5 mg, günde 2 kez olarak önerilmektedir (147,148).

2.11.2.3 .4.Edoksaban

Direkt faktör Xa inhibitörü ve yarı ömrü 8-10 saattir. Hokusai-VTE araştırmacılarının (2013) yaptığı faz III çalışmada akut VTE'li hastalarda en az 5 günlük heparin tedavisini takiben verilen 60 mg/gün tek doz edoksabanın, warfarin kadar etkin olduğu gösterilmiş ve daha az kanama olduğu bildirilmiştir (149).

2.11.3 Trombolitik Tedavi

Akut PE'de trombolitik tedavi, tek başına UFH ile antikoagülasyona göre pulmoner perfüzyonun daha hızlı düzelmesine neden olmaktadır. Pulmoner tıkanıklığın erken çözülmesi, RV işlevinde düzelme ile birlikte pulmoner arter basıncı ve direncinde azalmaya yol açmaktadır (150,151). PE tedavisinde kullanılan ve en iyi bilinen trombolitik

ilaçlar; streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve recombinant doku plazminojen aktivatörüdür (rt-PA).

2.11.3.1. Streptokinaz

Streptokinaz, beta-hemolitik streptokok kültüründen elde edilen bir polipeptiddir. Allerjik reaksiyon ve hipotansiyon gibi yan etkileri diğer trombolitiklere göre daha fazladır. Antijenik yapısından dolayı bir defa uygulandıktan sonra altı ay süreyle yeniden kullanılamaz (2).

Streptokinaz, plazma yarılanma ömrü 18-25 dakikadır. 250.000 IU, 30 dk yükleme dozu ile başlanır; 100.000 IU/sa infüzyon ile devam edilir. Önerilen tedavi süresi 24 saattir (2).

2.11.3.2. Ürokinaz

Ürokinaz, plazma yarılanma ömrü 13-20 dakikadır. 4400 IU, 10 dk yükleme dozu ile başlanır; 4400 IU/kg/sa infüzyon ile devam edilir. Önerilen tedavi süresi 12 saattir (2).

2.11.3.3. Recombinant Doku Plazminojen Aktivatörü

Rt-PA, plazma yarılanma ömrü 2-6 dakikadır. Yükleme dozu gerekmemektedir ve 50 mg/sa infüzyon başlanmalıdır. Önerilen tedavi süresi 2 saattir (2).

Rt-PA infüzyonu sonrasında pulmoner arter basıncında %30 düşme ve kardiyak indekste %15 artma sağlanmaktadır. Bu yüzden hipotansiyon veya şok durumunda hemodinaminin hızla düzeltilmesi için rt-PA tercih edilmelidir (2,152). Rt-PA ile diğer trombolitikler arasında ilk 24 saat sonundaki pulmoner perfüzyondaki düzelme açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (153). Kanama komplikasyonunun az ve uygulama süresinin kısa olması rt-PA için avantaj sağlamaktadır (154).

Trombolitik tedavinin yetersiz kaldığı hastalarda, trombolitik ikinci kez uygulanmamalıdır. Tedavinin ikinci kez uygulandığı vakalarda mortalite %38, ciddi kanama % 15 oranında görülmektedir (2,155).

Trombolitik tedavinin mutlak ve göreceli kontrendikasyonları bulunmaktadır. Mutlak kontrendikasyonları; bilinen kanama riski, hemorajik veya nedeni ve zamanı bilinmeyen inme, santral sinir sistemi tümörleri veya hasarı, son altı ay içinde iskemik inme, son üç hafta içinde travma, cerrahi veya kafa travması ve son bir ayda gastrointestinal kanama öyküsü varsa kullanılmamalıdır. Göreceli kontrendikasyonları; son 6 ay içinde geçici

iskemik atak, oral antikoagulan tedavi, travmatik resüsütasyon, dışardan kompresyon uygulanamayacak kateter girişimleri, refrakter hipertansiyon, gebelik ve postpartum birinci hafta, ilerlemiş karaciğer hastalığı, enfektif endokardit ve aktif peptik ülserdir.

Sistemik trombolitik tedavide en ciddi komplikasyon intrakraniyal kanamadır. Ciddi kanama varlığında bile trombolitik tedavinin kesilmesi kanama kontrolü için yeterli olmaktadır. Masif ve sürekli olan kanamalarda kriyopresipitat infüzyonu uygulanmakta; yetersiz kaldığı durumlarda taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu ve antifibrinolitik ilaç kullanılabilmektedir (2,156).

2.11.4 Cerrahi Embolektomi

Cerrahi embolektomi ilk 1924 yılında yapılmış ve medikal tedavilerin yerini almasıyla artık kullanımı azalmıştır. Son zamanlarda yüksek riskli PE ve seçilmiş bazı yüksek-orta riskli PE’de, trombolitik tedavinin kontrendike olduğu veya başarısız olduğu bazı vakalarda yeniden gündeme gelmiştir. Aynı zamanda sağ kalp trombüsü olup patent foramen ovale nedeniyle interatriyal septum boyunca uzanan trombüs hastalarında cerrahi embolektomi yapılabilmektedir (2).

2.11.5 Perkütan Kateter İle Girişimsel Tedavi

Trombolitik tedavinin kontrendike olduğu ve bu tedaviye yanıtız vakalarda cerrahi embolektomiye alternatif olarak perkütan girişimsel kateter teknikleri ile reperfüzyon tedavisi yapılmaktadır.

Günümüzde girişimsel kateter embolektomi;

1. Pigtail veya balon kateterleri ile trombüs fragmantasyonu,
2. Hidrodinamik kateterler ile reolitik trombektomi,
3. Aspirasyon kateteri ile vakum trombektomi
4. Aspirasyon kateteri ile rotasyonel trombektomi
5. Kombine teknikler; gibi farklı yöntemlerle yapılmaktadır.

Öte yandan trombolitik mutlak kontrendikasyon olmayan hastalar için perkütan girişimsel kateter ile trombolitik tedavi veya farmokomekanik trombolitik yaklaşımlar tercih edilmektedir (157).

Elgelberger RP ve ark.(2011) yaptığı araştırmada perkütan girişimsel kateter teknikleri ile yapılan tedavilerde %2 oranında majör komplikasyon görülmüştür. Bu komplikasyonlar; pulmoner hemoraji, sağ ventrikül yetmezliğinde artma, aritmi, pulmoner arter perforasyonu

ve hemoraji, pulmoner arter diseksiyonu, perikard tamponadı, hemoliz, kontrast maddeye bağılı böbrek yetmezliği, kateter giriş yerinde kanama, hipotansiyon ve ölüm olarak belirtilmiştir (157).

2.11.6 Venöz Filtreler

Venöz filtreler, genellikle inferior vena kavanın infrarenal kısmına yerleştirilir. Venöz filtreler, antikoagulan ilaçların kontrendike olduğu PE hastalarında ve yeterli antikoagülasyona rağmen tekrarlayan PE hastalarında kullanılmaktadır. Filtre takılacak hastalarda DVT'nin yeri bilinmelidir. Eğer trombus renal venler, kalp odacıkları veya üst ekstremitte venlerinden kaynaklanıyorsa vena kava inferiora takılacak filtrenin yararı olmayacaktır. Hasta heparin tedavisi altında ise UFH işleminden 4 saat önce, DMAH ise en az 12 saat önce kesilmelidir (2).

PE tedavisine yönelik olarak kullanılan venöz filtre takılması yönteminin komplikasyonları filtrenin takılmasına veya takılan filtrenin çıkarılmasına bağılı olarak ortaya çıkmaktadır. Akut komplikasyonlar ise yanlış yerleşim yeri, pnömotoraks, lokal hematoma, yara yeri enfeksiyonu, hava embolisi, karotid arter ponsiyonu ve arteriovenöz fistül olarak nadiren görülebilmektedir (158).

2.12 Pulmoner Emboli Hastalarında Erken Taburculuk ve Ayaktan Tedavi

Akut PE hastalarının erken taburcu ve ayaktan tedavi edilmesinde riskin en düşük olduğu hastaların seçilmesi önem arz eden bir konudur. PESI bugüne kadar erken taburculuk ve ayaktan tedavi edilecek hastaların seçiminde kullanılan en yaygın yöntemdir (159). Ayaktan tedavi planlanmasında erken taburculuk ve ayaktan tedavinin karşılaştırılması tablo7'de yapılan çalışmalar ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 7. Akut Pulmoner Embolide Ayaktan Tedavi Planlanan Hastalarda Yapılan Çok Merkezli Çalışmalar

Yazar/çalışma yöntemi	Dahil etme kriterleri	Dışlama kriterleri	Hasta sayısı	Tedavi
Aujesky Randomize/24 sa taburcu	Yaş ≥18 yıl PESI Sınıf I veya II	SKB < 100 mm/Hg opiooid kullanımı(ağrı nedeniyle) Aktif kanama veya yüksek risk Aşırı şişmanlık Kreatin klerensi < 30 ml /dakika HIT öyküsü Evde tedavi engelleri	344	Her iki tedavi: enoksaparin s.c 2x1 gün; VKA ile birlikte ('erken'başlanmış)
Otero Randomize/ 3-5. günde taburcu	Yaş ≥18 yıl Klinik tahmin kural ile düşük riskli	Hemodinamik instabilite Troponin T ≥ 0.1 ng/ml RV disfonksiyonu Yüksek kanama riski Şiddetli komorbidite sO2 < % 93 KOA, astım Aşırı şişmanlık	132	Her iki tedavi DMAH s.c VKA ile birlikte (10. gün başlanmış)
Zondag Prospektif kohort/ tüm tedaviler ayaktan, 24 saat içinde taburcu	Yaş ≥18 yıl	Hemodinamik instabilite Aktif kanama/yüksek riskli Oksijen gereksinimi Kreatin klerensi < 30 ml /dk Karaciğer yetmezliği HIT öyküsü Evde tedavi engelleri	297	Nadroparin 1x1 gün s.c VKA ile birlikte (1 .gün başlanmış)
Aqterof Prospektif kohort/24 saat içinde taburcu	Yaş ≥18 yıl NTproBNP <500 ng /ml	Aktif kanama/yüksek riskli Şiddetli komorbidite IV analjezi (ağrı için) Oksijen gereksinimi Kreatinin > 150 mmol / L Evde tedavi engelleri	152	DMAH 1x1 gün s.c VKA ile birlikte ('erken' başlanmış)

Kaynak:ESC Guidelines,European Heart Journal Advance Access published August 29, 2014

Aujesky ve ark.(2011) tarafından yapılan randomize çalışmada akut PE ayaktan tedavisi için PSEI sınıf 1 ve 2 olan hastalar incelemeye dahil edilmiş ve 3 ay boyunca tüm hastalar takip edilmiştir. Seçilen düşük riskli PE hastalarda ayaktan tedavinin güvenli ve etkili olduğu, yatarak tedavi yerine kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (160).

Otero ve ark.(2009) tarafından yapılan randomize çalışmada akut semptomatik PE bulunan hastalar, hastaneye yatırılan veya erken taburcu edilen hastalar komplikasyon yönünden karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır. Düşük risk grubunda kısa dönemde mortalite oranı beklenmedik bir şekilde yüksek bulunmuştur (161).

Zondag ve ark.(2011) tarafından yapılan çalışmada, akut PE'li düşük riskli hastalarda ayakta tedavi yöntemi yatarak tedavi yerine güvenli ve etkili bulunmuştur. Ancak çalışmanın yöntemi göz önüne alındığında randomize kontrollü bir çalışma ile teyit edilmesi gerekmektedir (162).

Aqterof ve ark.(2010) tarafından yapılan prospektif kohort çalışmada, masif olmayan akut PE'li düşük riskli hastalarda ve NT-proBNP seviyesi <500 ng/ml olan hastalarda ayakta tedavi güvenli bulunmuştur (163).

Yapılan bu çalışmaların sonucunda; PSEI düşük klinik riskli PE hastalarında yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen ayakta tedavi edilen hastaların seçimi için henüz yeterli araştırma bulunmamaktadır (1).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi erişkin acil servisinde 2011-2015 yılları arasında acil serviste pulmoner emboli tanısı alan hastaların retrospektif olarak taranarak, hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi, sosyodemografik özelliklerinin saptanması ve mortalite üzerine etkili faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Erişkin Acil Servisinde Ocak 2011-Aralık 2015 tarihleri arasında pulmoner emboli tanısı alan hastalar retrospektif olarak incelendi. Tüm olgularda öykü, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, arter kan gazı, akciğer grafileri, risk faktörleri, bilgisayarlı tomografi ve yapılabilen olgularda ekokardiografi, alt ekstremitte venöz doppler incelenecektir ve bu değişkenler ile mortalite arasındaki korelasyon bakıldı.

Pulmoner tromboemboli yaşlı nüfusun artması ile birlikte acil tıp doktorlarının sık karşılaşılabileceği mortalite ve morbiditesi yüksek bir tanı haline gelmektedir. Bu nedenle risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu risk faktörlerinin mortaliteye katkısının belirlenmesi; tanı ve önlenabilir risk faktörlerinin saptanması açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmayla pulmoner tromboemboli tanısı almış hastaların klinik özelliklerini değerlendirilerek, sosyodemografik özelliklerini, risk faktörleri araştırıldı ve mortalitenin azaltılabilmesi için mortalite üzerindeki etkili faktörler saptanmaya çalışıldı.

Veriler SPSS 17.00 for Windows programı ile analiz edildi. Demografik veriler hasta sayısı (n), % ile ifade edildi. Kategorik grupların karşılaştırılmasında X2 testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnow testi ile kontrol edildi.

Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Student T testi kullanıldı. Mortalite üzerine etkili faktörleri araştırmak için Lojistik regresyon analizi yapıldı. Modele $p < 0,1$ değeri olan değişkenler katıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Başkent Üniversitesi erikin Acil Servisine 01.01.2011- 31.12.2015 tarihleri arasında toplam 147.719 hasta başvurusu olduğu görülmüş olup, bu hastaların 58.943'ünü erkek, 88.761'inin kadın olduğu görüldü. Toplam hasta başvurusunun taraması sonucu 2.398 hastada Pulmoner emboli ön tanısı tespit edilmiş olup, 146 hastada pulmoner emboli saptandı. Pulmoner emboli tanısı saptanan 146 hastanın 87 si kadın, 59 u erkek hastaydı. Bu hastaların % 65' i (95 hasta) 65 yaş ve üzerinde olup, kalan % 35 i (51 hasta) 15-64 yaş grubundaydı.

Çalışma kapsamına toplamda 146 hasta dâhil edildi. İlk 30 gün gerçekleşen ölümleri erken ölüm olarak kabul edildi. Çalışmaya aldığımız hastalarda gerçekleşen ölüm oranları Tablo 8'de özetlendi.

Tablo-8: PE hastalarının ölüm oranları

Ex Günü	n	% Yüzde
Erken Ölüm (0-30 gün arası)	20	13,7
Geç Ölüm	26	17,8
Hayatta Kalan	100	68,5
Toplam	146	100

Çalışma kapsamına aldığımız 146 hastanın %13,7'sinde (20 hasta) erken mortalite gerçekleştiği saptandı. Erken mortalite saptanan hastaların %90'ı 65 yaş ve üzerinde; kalan %10'uysa 45-64 yaş arasındaydı. Erken mortalite saptanan hastaların %55'ini erkek, %45'ini ise kadın hastalar oluşturmaktaydı. Erken mortalite gözlenmeyen grupta ise kadınlar çoğunlukta (%61,9). İmmobilite, malignite, sigara ve kardiyolojik olay öyküsü ise PE için en sık gözlenen risk faktörleri olarak saptandı. Ayrıca erken mortaliteyle yaş ve immobilite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,034$ ve $p=0,003$). Erken mortalite açısından hastaların yaş, cinsiyet ve risk faktörleriyle ilgili özellikleri Tablo 9'da özetlendi.

Tablo-9: Erken mortalite açısından hastaların yaş, cinsiyet ve risk faktörleriyle ilgili özellikleri

	Erken mortalite n (%)	Yaşayan n (%)	Toplam n (%)	p
Yaş				0,034
15-45 yaş arası	-	20 (15,9)	20 (13,7)	
45-65 yaş arası	2 (10,0)	29 (23,0)	31(21,2)	
65 yaş ve üzeri	18 (90,0)	77 (61,1)	95 (65,1)	
Cinsiyet				0,152
Kadın	9 (45,0)	78 (61,9)	87 (59,6)	
Erkek	11 (55,0)	48 (38,1)	59 (40,4)	
Risk Faktörleri				
Trombofili öyküsü	-	5 (0,4)	5 (3,4)	0,365
Nörolojik öykü	5 (25,0)	15 (11,9)	20 (13,6)	0,114
Kardiyolojik öykü	6 (30,0)	25 (19,8)	31 (21,2)	0,302
Geçirilmiş PTE	2 (10,0)	15 (11,9)	17 (11,6)	0,805
Geçirilmiş DVT	3 (15,0)	11 (8,7)	14 (9,5)	0,383
Malignite öyküsü	7 (35,0)	23 (18,3)	30 (20,5)	0,085
Immobilite	12 (60,0)	33 (26,2)	45 (31,5)	0,003
Cerrahi öyküsü	2 (10,0)	18 (14,3)	20 (13,6)	0,605
Seyahat öyküsü	1 (5,0)	6 (4,8)	7 (4,7)	0,981
Travma	1 (5,0)	6 (4,8)	7 (4,7)	0,963
Sigara	7 (35,0)	25 (19,8)	32 (21,9)	0,100

n= Hasta sayısı, PTE: Pulmonertromboemboli, DVT: Derin ven trombozu

Erken mortalite gözlenen hastalarda en sık belirtiler dispne, bilinç değişikliği ve senkoptu. Bu grupta pulmoner tromboemboliye en sık eşlik eden hastalıkların hipertansiyon, Alzheimer ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olduğunu saptandı. Ayrıca semptomlardan göğüs ağrısı, senkop, sırt ağrısı ve bilinç değişikliği ile erken mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0,016, p=0,002, p=0,025, p<0,001). PE'ye eşlik eden hastalıklar yönündense; KOAH ve Alzheimer varlığı ile erken mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0,033 ve p=0,017). Bunların yanı sıra %90'ın altındaki arteriyel oksijen saturasyonlarıyla erken mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,084). Erken mortalite açısından hastaların semptomları, eşlik eden hastalıkları, hemodinamik-laboratuvar parametreleri ve yoğun bakım ihtiyacı durumlarını Tablo 10'da gösterildi.

Tablo-10: Erken mortalite açısından hastaların semptomları eşlik eden hastalıkları, hemodinamik-laboratuvar parametreleri ve yoğun bakım ihtiyacı durumu

	Erken Mortalite (n=20)(%)	Yaşayan (n=126) (%)	Toplam (n=146) (%)	P
Semptomlar				
Dispne	13 (65,0)	87 (69,0)	100 (68,5)	0,714
Göğüs ağrısı	1 (5,0)	39 (31,0)	40 (27,3)	0,016
Senkop	3 (15,0)	2 (1,6)	5 (3,4)	0,002
Sırt ağrısı	-	26 (20,6)	26 (17,8)	0,025
Presenkop	1 (5,0)	4 (3,2)	5 (3,4)	0,677
Çarpıntı	2 (10,0)	7 (5,6)	9 (6,16)	0,443
Bacakta şişlik	-	6 (4,8)	6 (4,10)	0,319
Kolda uyuşma	-	1 (0,8)	1 (0,06)	0,689
Halsizlik	-	2 (1,6)	2 (0,01)	0,570
Bacak ağrısı	-	6 (4,8)	6 (0,04)	0,319
Bilinç değişikliği	6 (30)	4 (3,2)	10 (0,6)	<0,001
Hemoptizi	1 (5,0)	7 (5,6)	8 (0,05)	0,919
Eşlik Eden Hastalıklar				
Diyabetes Mellitus	3 (15,0)	28 (22,2)	31 (0,21)	0,514
Hipertansiyon	13 (65,0)	56 (44,4)	68 (0,46)	0,087
Konjestif Kalp Yetmezliği	3 (15,8)	8 (6,4)	11 (0,07)	0,151
Astım	2 (10,5)	9 (7,3)	11 (0,07)	0,619
KOAH	5 (25,0)	11 (8,7)	16 (0,10)	0,033
Koroner arter hastalığı	4 (20,0)	17 (13,5)	21 (0,14)	0,450
Kronik böbrek hastalığı	-	3 (2,4)	3 (0,02)	0,495
Serebrovasküler olay	-	6 (4,8)	6 (0,04)	0,329
Alzheimer	6 (30,0)	14 (11,1)	20 (0,13)	0,017
Hemodinamik Parametreler				
Sistolik Kan Basıncı < 90 mmHg	3 (15,0)	5 (4,0)	8 (0,05)	0,084
Taşikardi (>120/dk)	8 (40,0)	41 (32,5)	49 (33,5)	0,172
Arteriyel oksijen saturasyonu <%90	7 (35,0)	33 (26,2)	40 (27,3)	<0,001
Yükselmiş D-Dimer	12 (60,0)	74 (58,7)	86 (58,9)	0,154
Yükselmiş Troponin T	5 (25,0)	29 (23,0)	33 (22,6)	0,200
Yoğun Bakım İhtiyacı	16 (80,0)	28 (22,2)	44 (30,1)	0,649

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Erken mortalite gözlenen ve gözlenmeyen hastaların vital bulguları, laboratuvar ve kan gazı analizlerinin sonuçları Tablo 11’te gösterildi. Buna göre yaş, d-dimer, kreatinin, lenfosit, pH ve vücut sıcaklığı ile erken mortalite arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0,017, p=0,019, p=0,025, p=0,042, p=0,013, p=0,017).

Tablo-11: Hastaların vital bulguları, laboratuvar ve kan gazı analizlerinin sonuçları

	Erken Mortalite Ortalama ± Standart sapma	Yaşayan Ortalama ± Standart sapma	P
Sistol (mmHg)	146,5 ± 35,97	132,62 ± 25,08	0,036
Diastol (mmHg)	88,66 ± 27,00	70,74 ± 15,85	0,379
Lökosit (bin/μL)	13,07 ± 3,52	10,56 ± 3,44	0,966
Hemoglobin (g/dl)	13,03 ± 1,50	12,47 ± 1,66	0,102
RDW (%)	16,2 ± 2,93	16,17 ± 3,22	0,054
Nötrofil (bin/μL)	9,42 ± 3,84	8,1 ± 3,43	0,044
PO₂ (mmHg)	63,14 ± 21,75	58,19 ± 19,69	0,244
PCO₂(mmHg)	33,46 ± 11,90	33,34 ± 9,23	0,740
Yaş	82,50 ± 18,00	72,50 ± 28,00	0,017
Nabız	99,00 ± 49,50	94,00 ± 27,25	0,377
	Median (IQR)	Median (IQR)	
D-dimer*(μg/ml)	13,29 (15,30)	2,81 (7,60)	0,019
Kreatinin* (mg/dl)	1,23 (0,94)	0,88 (0,36)	0,025
Platelet* (bin/μL)	258 (214)	228,5 (115,5)	0,162
MPV* (fL)	9,14 (2,63)	8,05 (2,40)	0,878
Lenfosit* (bin/μL)	2,04 (3,83)	1,56 (0,87)	0,042
Platelet/lenfosit*	132,52 (126,3)	135,58 (126,07)	0,532
Laktat* (mmol/L)	1,6 (1,40)	1,35 (1,08)	0,481
pH*	7,44 (0,05)	7,45 (0,06)	0,013
Vücut sıcaklığı*(°C)	36,00 (2)	36,5 (1)	0,017
SO₂* (%)	92 (5)	90 (11)	0,291

RDW: Eritrosit dağılım genişliği, PO₂: Parsiyel oksijen basıncı, PCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı, MPV: Ortalama platelet hacmi, SO₂: Oksijen saturasyonu * Normal dağılmayan veriler Median (IQR) olarak verildi. Normal dağılan veriler Ortalama ± Standart sapma olarak verildi.

Erken mortalite üzerine etkili bağımsız değişkenleri saptamak amacıyla, lojistik regresyon analizi yapıldı (Tablo 12). Buna göre hiçbir faktörün bağımsız olarak mortaliteye etki etmediği saptandı.

Tablo-12: Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Bağımsız Değişken	p	β	P
Yaş	0,00	-0,135	0,469
D-dimer	0,00	-0,215	0,209
Kreatinin	0,00	-0,036	0,063
Lenfosit	0,00	-0,153	0,751
Vücut Sıcaklığı	0,00	0,247	0,153

PTE hastalarının yüksek riskli olup olmamalarına göre erken mortalite oranları Tablo 13’de özetlendi.

Tablo-13: PE hastalarının yüksek riskli olup olmamasına göre erken mortalite durumları

	Erken Mortalite (n=20) (%)	Yaşayan (n=126) (%)	Toplam (n=146) (%)	P
Yüksek Riskli PE	6 (30,0)	17 (13,5)	23 (15,7)	0,01
Yüksek Riskli Olmayan PE	14 (70,0)	109 (86,5)	123 (84,3)	

PE hastalarının Wells Skorlarının ve bu skorlara göre risk gruplarının erken mortaliteyle karşılaştırılması Tablo 14’de özetlendi. Hastaların Wells Skorlarıyla erken mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0.05$).

Tablo-14: PTE hastalarının Wells Skorlarının erken mortaliteye göre karşılaştırılması

	Erken Mortalite (n=20)	Yaşayan (n=126)	Toplam (n=146)	P
Wells Score (Ort./ St. Sapma)	3,30±1,58	2,64±2,02	2,73±1,97	0,116
Düşük (n/%)	5 (25,0)	55 (43,7)	60 (41,0)	
Orta (n/%)	13 (65,0)	67 (53,2)	80 (54,7)	
Yüksek (n/%)	2 (10,0)	4 (3,1)	6 (4,3)	

PE hastalarında PESI ve sPESI sınıflamalarının erken mortalite ile karşılaştırılması talo 15’de özetlendi. Hastaların PESI sınıflamasıyla erken mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p< 0,034$). Hastaların sPESI sınıflaması ile erken mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,088$).

Tablo-15: PE hastalarında PESI ve sPESI sınıflamalarının erken mortalite ile karşılaştırılması

		Erken Mortalite (n=20)(%)	Yaşayan (n=126)(%)	Toplam (n=146)(%)	P
PESI	1	-	26 (20,6)	26 (17,8)	0,034
	2	5 (25,0)	25 (19,8)	30 (20,5)	
	3	3 (15,0)	26 (20,6)	29 (19,9)	
	4	5 (25,0)	24 (19,0)	29(19,9)	
	5	7 (35,0)	25 (19,8)	32 (21,9)	
	Toplam	20 (100,0)	126 (100,0)	146(100,0)	
sPESI		Erken Mortalite (n=20)(%)	Yaşayan (n=126)(%)	Toplam (n=146)(%)	P
	0	3 (15,0)	43 (34,1)	46 (31,5)	0,088
	1	17 (85,0)	83 (65,9)	100 (68,5)	
	Toplam	20 (100,0)	126 (100,0)	146 (100)	

5.TARTIŞMA

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de yaşlı nüfus hızla artmaktadır, bunun sonucu olarak da acil servislerde PE ve venöz tromboemboli daha sık görülmektedir (3). PE tüm hastane ölümlerinin %5-15’inden sorumlu olduğu gösterilmiştir(3). PE’li hastalarda mortalite oranının %10-30 arasında değiştiği belirtilmektedir. Ancak tanı ve tedavisi erken yapıldığında bu oranın %3'lere kadar düşebildiği bildirilmiştir (5). 2014 ESC kılavuzunda PE’ye bağlı erken mortalite oranının önemli bir yer tuttuğu belirtilmektedir. Özellikle akut PE tanısı saptanan hastalarda ilk saatlerdeki mortalite oranlarının yüksek olduğu belirtilmektedir (1,5). Bu sebeble PE tanısı olabildiğince erken konulmaya çalışılmalı ve tedaviye erken başlanmalıdır. Ayrıca PE tanı ve tedavisindeki önemli gelişmelere rağmen, PE yaşlı hastalarda daha yüksek oranda mortalite ile sonuçlanmaktadır (3).

Yaptığımız çalışmada PE tanısı alan hastalarda erken mortalite oranı % 29,2 olarak tespit edilmekle birlikte, % 90’ını 65 yaş üstü hastalar oluşturmaktadır. Çalışma kapsamındaki 146 hastanın yaş ortalaması 68,74±18.17 olarak saptandı. Stein ve ark’nın (1999) yaptığı çalışmada PE’nin 50 yaşından sonra kadınlarda daha sık görüldüğü saptandı (164). Bizim

çalışmamızda da hastaların %65'i (95) 65 yaş ve üzeri, %21,2'si (31) 45-65 yaş aralığında olmakla birlikte, %59,5 'i kadın, %40,4'ü erkekti.

İmmobilizasyon, Wells skorlama yönteminde risk değerlendirmesinde de yer almasından dolayı önemli bir risk faktörüdür (9). Bununla birlikte çalışmamızda geçirilmiş cerrahi, malignite, kardiyolojik hastalık öyküsü, nörolojik hastalık öyküsü ve immobil olan hastalarda pulmoner emboli olasılığının daha fazla olduğu görüldü. POIPED çalışmasında ve Zengin Y ve ark.'nın yaptığı çalışmada tüm yaş gruplarında immobilitenin en sık karşılaşılan risk faktörü olduğu saptanmıştır (3). Bizim çalışmamızda da immobilitate erken mortalite görülen hastalarda %60 oranında saptanmasıyla en sık karşılaşılan risk faktörü olarak bulundu.

Hem Wells skorlama yönteminde hem de revize Geneva skorlama yönteminde aktif kanser varlığı VTE klinik olasılık değerlendirmesinde kullanılan risk faktörlerindedir (9,60). Farklı kanser tipleri için VTE riskinin arttığı ve malignite tanısı konulduktan sonraki aylarda VTE riskinin arttığı Blom ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bildirilmiştir(23). Yaptığımız çalışmada PE saptanan hastaların %20' sine malignite eşlik ediyordu ve erken mortalite ile ilişkili önemli risk faktörü olarak saptandı.

VTE, koroner arter hastalığı ve inme sonrası üçüncü en sık görülen kardiyovasküler hastalıktır (29). Akut koroner sendrom ve inme olan hastalarda yatış komplikasyonu olarak VTE riski arttığı görülmekle birlikte, VTE olan hastalarda inme ve miyokard infarktüsü riskinin arttığı gösterilmiştir (29).Bizim çalışmamızda PE tanılı hastaların %13,6'sında nörolojik hastalık öyküsü, % 21,2'sinde kardiyolojik hastalık öyküsü bulunmaktaydı. Kardiyolojik hastalık öyküsü olan hastalarda, nörolojik hastalık öyküsü olanlara göre erken mortalite ile ilişkisinin daha yüksek olduğu tespit edildi.

Severinsen ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı geniş çaplı bir çalışmada, sigara içimi ile VTE arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır (30). Yaptığımız çalışmada da sigara içilmesinin PE için önemli bir risk faktörü olarak tespit edilmiş olup erken mortalite ile ilişkisi anlamlı bulundu.

PE klinik olasılık değerlendirme yöntemlerinde bulunan parametrelerden, geçirilmiş DVT veya PE ve geçirilmiş cerrahi gibi risk faktörlerinin, yaptığımız çalışmada erken mortalite ile ilişkisi anlamlı bulunmadı (9,60).

Konstantinides ve ark. (1998) yaptığı çalışmada senkop ve taşikardi varlığı PE'de mortalite ile ilişkili bulunmuştur. 2014 ESC kılavuzuna göre semptomlar arasında en sık dispne görülmektedir. Çalışmamızda PE tanısı alan hastalarda en sık semptom sırasıyla dispne, göğüs ağrısı ve sırt ağrısı olarak bulundu. Erken mortalite ile ilişkisine bakıldığında en sık

görülen semptomlar ise dispne (%65), bilinç değişikliği (% 30) ve senkop (%15) olarak tespit edildi. Ayrıca semptomlardan göğüs ağrısı, senkop, sırt ağrısı ve bilinç değişikliği ile erken mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu grupta pulmoner tromboemboliye en sık eşlik eden hastalıkların hipertansiyon, Alzheimer ve KOAH olduğu saptandı. International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) kayıt defterinde çoklu regresyon modellerinde 70 yaş üzerine olmak, konjestif kalp yetmezliği, KOAH, kanser, sistolik arteriyel hipotansiyon ve EKO' da sağ ventrikül hipokinezisi saptanması önemli prognostik faktörler olarak tespit edilmiştir (165). Çalışmamızda ise literatürle uyumlu şekilde KOAH ve Alzheimer varlığı ile erken mortalite arasında anlamlı ilişki saptadık. 90 mmHg ve altındaki sistolik kan basıncını da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte erken mortalite grubunda daha fazla saptadık ($p=0,05$).

Gong ve arkadaşları PE hastalarında, alta yatan en sık hastalığın %41,06'lık bir oranla hipertansiyon olduğunu göstermiştir (166). Çalışmamızda da benzer şekilde her iki grupta da alta yatan en sık hastalığın hipertansiyon olduğunu saptadık.

Bach ve arkadaşları erken mortalite ve yaşayan hasta grupları arasında oksijen saturasyonu ve kalp hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu saptamıştır (sırasıyla $p=0,0440$ ve $p=0,0018$) (167). Çalışmamızda da benzer şekilde iki grup arasında oksijen saturasyonu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık ($p<0,001$). %90'ın altındaki oksijen saturasyonunu erken mortaliteyle ilişkili olarak bulduk. Bununla birlikte kalp atım hızı bakımından erken mortalite görülen grupla görülmeyen grup arasında anlamlı fark saptamadık ($p=0,172$).

Babaoğlu ve arkadaşları pulmoner tromboemboli hastalarını yüksek, orta ve düşük mortalite riskine göre sınıflandırmış, yüksek risk grubundaki hastaların troponin I ve d-dimer değerlerini diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulmuştur ($p<0,001$) (168). Becattini ve arkadaşları da eşik değerin üstündeki d-dimer seviyelerinin kısa dönem mortaliteyle anlamlı olarak ilişkili olduğunu tespit etmiştir (OR: 2,76; 95% CI: 1,83–4,14) (169). Liu ve arkadaşları da eyer tipi pulmoner emboli olgularında troponin I düzeylerinin erken mortaliteyle bağımsız olarak ilişkili olduğunu saptamıştır (170). Çalışmamızda ise bu çalışmalardan farklı olarak yükselmiş d-dimer ve troponin I düzeylerinin erken mortaliteyle ilişkili olmadığını saptadık (sırasıyla $p=0,154$ ve $p=0,200$).

Bach ve arkadaşları erken mortalite gözlenen grupla gözlenmeyen grup arasında kreatinin yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamıştır ($p=0,0915$) (167). Çalışmamızda da iki grup arasında kreatinin düzeyleri arasında anlamlı fark saptamadık

(p=0,759). Bununla birlikte lojistik regresyon analizinde kreatinin değerinin mortalite üzerine bağımsız risk faktörü olmadığını bulduk (p=0,063). Bach ve arkadaşları pH yönünden de iki grup arasında fark saptamıştır (p<0,001) (167). Çalışmamızda da erken mortalite gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında pH seviyesi yönünden anlamlı fark saptanmıştır (p=0,013) .

Platelet / lenfosit oranı, kalp ve çeşitli onkolojik hastalıklarda mortalitenin bağımsız belirleyicisi olan inflamasyonun yeni bir belirtecidir. Kundi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada platelet/lenfosit oranının, yüksek sPESI skorlaması ve hastane içi mortalite ile arasında anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır. Nötrofil ve lökosit gibi enflamatuvar belirteçlerinde arttığı gösterilmiştir (171). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak platelet/lenfosit oranı ile erken mortalite arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,532). Ancak çalışmamızda lenfosit düzeyi ile erken mortalite ilişkisini anlamlı olarak saptadık (p=0,042). Bununla birlikte lojistik regresyon analizinde lenfosit değerinin mortalite üzerine bağımsız risk faktörü olmadığını bulduk (p=0,153).

Literatürde, laktat düzeyinin pulmoner embolide mortaliteye etkisini değerlendiren 2 çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda plazma laktat seviyesi arter kan gazı örneğinde çalışılmış olup eşik değer olarak 2 mmol/l kabul edilmiştir (72,172). Barış ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise plazma laktat düzeyi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (71). Bizim çalışmamızda da plazma laktat düzeyi ile erken mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptamadık (p=0,481).

2014 ESC kılavuzuna göre PE, yüksek riskli ve yüksek riskli olmayan PE olarak iki sınıfa ayrılmıştır (1). Çalışmamızda bu sınıflama ve erken mortalite arasında ilişkiye bakıldığında, 6 hasta yüksek riskli PE, 14 hasta yüksek riskli olmayan PE olarak saptadık. Erken mortalite ile ilişkisine bakıldığında anlamlı fark saptadık (p=0,01).

Jiménez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 günlük mortaliteyi öngörmede basitleştirilmiş PESI'nin orijinal PESI göre daha yüksek sensitivite, daha yüksek negatif prediktif değere ve düşük negatif olasılık oranı sahip olduğunu saptamıştır (173). Bizim çalışmamızda PESI ve sPESI sınıflamasının erken mortalite ile ilişkisine bakıldığında PESI sınıflamasının sPESI'ye göre daha anlamlı olduğunu saptadık (p=0,034).

6.SONUÇ

1. PE'de erken tanı ve tedavi son derece önemlidir. Erken tanı ve tedavi ile mortalite azaltılabilmektedir.
2. PE tanısı alan acil servis hastalarında erken mortalite oranı yaşlı hastalarda daha fazladır. 65 yaş üstü hastalarda erken mortalite oranı daha yüksektir.
3. Cinsiyet ve erken mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde erkek hastalarda erken mortalite daha fazladır.
4. İmmobilizasyon varlığı PE için en önemli risk faktörüdür ve erken mortalite ile ilişkisi en fazla olan risk faktörüdür.
5. Geçirilmiş cerrahi, malignite, kardiyolojik hastalık öyküsü, nörolojik hastalık öyküsü ve immobil olan hastalarda pulmoner emboli olasılığının daha fazladır.
6. Kardiyolojik hastalık öyküsü olan hastalarda, nörolojik hastalık öyküsü olanlara göre erken mortalite daha yüksektir.
7. Sigara içilmesinin PE için önemli bir risk faktörü olup erken mortalite ile ilişkisi mevcuttur.
8. Oksijen saturasyonunun %90 nın altında ölçülmesi erken mortalite ile ilişkili olup, bu bulgu literatürle uyumludur.

KAYNAKLAR

1. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Eur Heart J2014;3033-3073.
2. Arseven O, Ekim N, Müsellim B, Oğuzülgen IK, Okumuş NG, Öngen G,Özsu S, Sevinç C, Topçu F,Uzun O, Yıldızelli B. Pulmoner embolizm tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. Türk toraks dergisi; 2015
3. Yılmaz Z,Ercan G, Recep D. Affecting factors on early mortality in elderly patients diagnosed with pulmonary embolism in emergency department. Turkish journal of geriatrics 2015;18(2):97-103.
4. Şükran A, Figen A, Dilek T, Ebru Ü. Pulmoner tromboemboli: 42 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. Solunum hastalıkları 2012;13: 87-93,
5. Serap D, Recai E, Alper D, Tuğba K, Bekir K, Sadık A. Pulmoner embolide klinik, laboratuvar ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi sonuçları: 205 hastanın retrospektif değerlendirmesi. Anadolu Kardiyol Dergisi 2012; 12:142-9,
6. Haşim B, Füsün Y, İlknur B, Ayşe P. Pulmoner emboli tanısında klinik skorlama yöntemlerinin yeri. Solunum hastalıkları 2006; 17:111-115,
7. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM. Use of pulse oksimetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. American journal of medicine; 2003,Volume 115, 203-205.
8. Judith E. Tintinalli, Tintinalli Acil Tıp. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2013,s:430-441.

9. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the Simplied D-dimer. *Thromb Haemost*; 2000,83(3):416–420.

10. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost* 2010;8(7):1509–1514.

11. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*;2007,98(4):756–64.

12. Anderson FA Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*;2003,107(23 Suppl 1):I9–I16.

13. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*; 2000,83:657–660.

14. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis*; 1975,17: 259–70.

15. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest*; 2007,131:517–23.

16. 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.

17. Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med*: 2004,117; 19-25.

18. Hron G, Kollars M, Binder BR, et al. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA*;2006,296: 397-402.
19. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin optimal duration Italian trial investigators. *N Engl J Med*;2001, 345: 165-9,.
20. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*;2014,123(12):1794–1801.
21. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*;2003,107(23 Suppl 1):I9–I16.
22. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*;2012,125(17):2092–99.
23. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*;2005,293(6):715–22.
24. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer associated venous thrombosis. *Blood*;2013,122(10):1712–23.
25. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, Monreal M. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost*;2010,103(2):306–11.
26. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*;2008,6(4):632–637.

27. Henriksson P, Westerlund E, Walle'n H, Brandt L, Hovatta O, Ekbom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ*;2013,346:e8632.
28. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost*;2012,10(11):2277–2286.
29. Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation*;2010,121(19):2146–2150.
30. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost*;2009,7(8):1297–1303.
31. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation*;2011,124(13):1435–1441.
32. Prandoni P, Pesavento R, Sorensen HT, Gennaro N, Dalla VF, Minotto I, Perina F, Pengo V, Pagnan A. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur J Intern Med*;2009,20(5):470–473.
33. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet*;2007,370(9601):1773–1779.

34. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol*;1971,28(3):288–294.
35. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res*;2000,48(1):23–33.
36. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, Marques KM, Marcus JT, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*;2006,291(4):H1731–H1737.
37. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*;1984,130(5):870–874.
38. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Goette MJ, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol*;2008,51(7):750–75.
39. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart*;2011,97(6):473–478.
40. Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, Vonk-Noordegraaf A, Spreeuwenberg MD, Paulus WJ, van Hinsbergh VW, Visser FC, Niessen HW. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart*;2008,94(4):450–456.
41. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Predictive value of the high-sensitivity 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(24):2716–2724.

42. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, Olschewski M, Konstantinides S, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*;2008,177(9):1018–1025.
43. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J*;2003,145(5):821–825.
44. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ*;2011,1(3):365–376.
45. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Bluemel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism [see comments]. *Circulation*;1998,97(19):1946–1951.
46. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allesscia G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*;1999,159(3):864–871.
47. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O’Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*;2011,57(6):700–706.

48. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*;1998,129(12):997–1005.
49. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA*;1977,238(23):2509–2511.
50. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest*;1997,112(4):974–979.
51. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*;107(23 Suppl 1): 2003, I4–I8.
52. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS. Diagnostic Value of Arterial Blood Gas Measurement in Suspected Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med*;2000,162(6):2105–2108.
53. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest*; 1996,109(1):78–81.
54. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest*;2000,118(1):33–38.
55. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*;2005,25(5):843–848.
56. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*;1990,263(20):2753–2759.

57. Rodger MA, Maser E, Stiell I, Howley HE, Wells PS. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2005;116(2):101–107.
58. Runyon MS, Webb WB, Jones AE, Kline JA. Comparison of the unstructured clinician estimate of pretest probability for pulmonary embolism to the Canadian score and the Charlotte rule: a prospective observational study. *Acad Emerg Med*;2005,12(7):587–593.
59. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*;2004,44(5):503–510.
60. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Genevascore. *Ann Intern Med*;2006,144(3):165–171.
61. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*;2010,8(5):957–970.
62. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Smithline HA, Plewa MC, Richman PB, O'neil BJ, Nordenholz K. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule out criteria. *J Thromb Haemost*; 2008,6:772-780.
63. Engin DA, Suveyda AY, Cemil K, Seyran B, Fevzi Y, Tamer D, M.Eyvah K, Gülsüm K. Prediction of pretest probably scoring systems in pulmonary embolism: wells, kline ve geneva. *International journal of clinal medicine*: 2012, 3,731-735.
64. Zeynep AS, Canan G, Ceyda K, Berrin D, Ülkü B, Dilek E. Pulmoner emboli tanısında D-dimer testinin yeri. *Solunum hastalıkları*, 2003,14; 11-16.

65. Tevfik N. Klinik tanı ve laboratuvar pratiğinde D-dimer testi. Türkiye klinik biyokimya derg, 2012,10 (1); 35-40.
66. Mine TC, Emrullah S, Ejder K, Nurittin A, Namık Ö, Zekai P, Yavuz N, Yaşar K. Pulmoner emboli ve derin ven trombozu tanısında d-dimer testinin önemi. Nobel med, 2005,1(2): 24-27.
67. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. J Thromb Haemost;2007,5(2):296–304.
68. Douma RA, Le GG, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, 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:c1475.
69. Penalzoza A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, Le Gal G, Quentin-Georget S, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. J Thromb Haemost;2012,10(7):1291–96.
70. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, van Delden JJ, Moons KG, Reitsma JB. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. BMJ; 2013,346:f2492.
71. Barış SA, Boyacı H, Başyigit İ, Güllü T, Turhan N, Yıldız F. Pulmoner embolide plazma lactat düzeyinin prognostik önemi. Solunum hastalıkları, 2014, 24(3):85-89.
72. Vanni S1, Socci F, Pepe G, Nazerian P, Viviani G, Baioni M, Conti A, Grifoni S. High plasma lactate levels are associated with increased risk of in-hospital mortality in patients with pulmonary embolism. Acad Emerg Med. 2011, Aug;18(8):830-5.

73. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta analysis. *Circulation*;2007, 116:427.
74. Becattini C, Casazza F, Forgiione C, . Acute pulmonary embolism: external validation of anintegrated risk stratification model. *Chest*;2013,144:1539.
75. . Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*;2003,108(18):2191–2194.
76. Alderson PO. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med*;13 Suppl:1987,S6–10.
77. Miller RF, O’Doherty MJ. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nucl Med*;1992,19:355–68.
78. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs. ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA*; 2007,298(23):2743–53.
79. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy inPIOPED II study. *Radiology*;2008,246(3):941–946.
80. Stein PD, Terrin ML, Gottschalk A, Alavi A, Henry JW. Value of ventilation/perfusion scans vs. perfusion scans alone in acute pulmonary embolism. *AmJ Cardiol*;1992,69(14):1239–1241.
81. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med*;2000,160:512-6.

82. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*;1990,263:2753-9.
83. Van Beek EJ, Reekers JA, Batchelor DA, Brandjes DP, Buller HR. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Radiol*;1996,6(4):415-419.
84. Wolfe MW, Skibo LK, Goldhaber SZ. Pulmonary embolic disease: diagnosis, pathophysiologic aspects, and treatment with thrombolytic therapy. *Curr Probl Cardiol*;1993,18:587-633.
85. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP, Zucker RJ, Grebe PJ. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol*;1998,171(4):1085-1089.
86. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interobserver agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology*;1999,210(3):689-691.
87. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Heart J*;1971,33(4):616.
88. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, Vreim CE, Terrin ML, Weg JG. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*;1992,85(2):462-468.
89. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ*;2005,331(7511):259.

90. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*;2000,101(24):2817–2822.
91. Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pacho R, Kuch-Wocial A, Szulc M. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J*;1999,13(3):616–621.
92. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, Noto A. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*; 2003,21(3):180–183.
93. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, Oniszh K, Kuca P, Tomkowski W, Burakowski J, Wawrzyn´ska L. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*;2002,90(5):507–511.
94. Casazza F, Bongarzoni A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiogr*;2005,6(1):11–14.
95. Kucher N, Luder CM, Do¨rnho¨fer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J*;2003,24(4):366–376.
96. Mansencal N, Attias D, Caille V, Desperramons J, Guiader J, El Hajjam M, Lacombe P, Abi N, I, Jardin F, Vieillard-Baron A, Dubourg O. Computed ESC Guidelines Page 41 of 48. Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on March 16, 2016 tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur Radiol*;2011,21(2):240–245.
97. Torbicki A, Galie` N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol*;2003,41(12):2245–2251.

98. Casazza F, Bongarzoni A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol*;1997,79(10):1433–1435.
99. Mollazadeh R, Ostovan MA, Abdi Ardekani AR. Right cardiac thrombus in transit among patients with pulmonary thromboemboli. *Clin Cardiol*;2009,32(6):E27–E31.
100. Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest*;2002,121(3):806–814.
101. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, Meyer G, Chatellier G. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the ‘IRM-EP’ study. *J Thromb Haemost*;2012,10(5):743–750.
102. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Jablonski KA, Leeper KV Jr., Naidich DP, Sak DJ, Sostman HD, Tapson VF, Weg JG, Woodard PK. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*;2010,152(7):434–3.
103. Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TW, Woodard PK et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *AJR Am J Roentgenol*; 2007, 189:1071–1076.
104. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV Jr, Popovich J Jr, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*; 2006,354(22):2317-27.

105. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spinal computed tomography replace the ventilation perfusion scan. *Clin Chest Med* 2003;24:29-38.
106. Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, DE Roos A, Dekkers OM, Huisman MV. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography pulmonary angiography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2009, Sep;7(9):1491-8.
107. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, Pleasance S, Le Gal G. 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, Aug;8(8):1716-22.
108. Farrell C, Jones M, Girvin F, Ritchie G, Murchison JT. Unsuspected pulmonary embolism identified using multidetector computed tomography in hospital outpatients. *Clin Radiol*;2010,65(1):1-5.
109. Jia CF, Li YX, Yang ZQ, Zhang ZH, Sun XX, Wang ZQ. Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on coronary computed tomographic angiography. *J Comput Assist Tomogr*;2012,36(2):187-90.
110. Palla A, Rossi G, Falaschi F, Marconi L, Pistolesi M, Prandoni P. Is incidentally detected pulmonary embolism in cancer patients less severe? A case-control study. *Cancer Invest*;2012,30(2):131-34.
111. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. *Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians

Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*;2012,141(2 Suppl):e419S–e494S.

112. Sahut D'Izarn M, Caumont Prim A, Planquette B, Revel MP, Avillach P, Chatellier G, Sanchez O, Meyer G. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *J Thromb Haemost*;2012,10(10):2032–38.
113. 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(5):490–502.
114. Uresandi F, Otero R, Cayuela A, Cabezudo MA, Jimenez D, Laserna E, Conget F, Oribe M, Nauffal d. A clinical prediction rule for identifying short term risk of adverse events in patients with pulmonary thromboembolism. *Arch Bronconeumol*;2007,43(11):617-622.
115. Jiménez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E, Conget F, Oribe M, Cabezudo MA, Díaz G. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest*,2007,132(1):24–30.
116. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, Leveau P, Furber A. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*;2006,144(3):157–164.
117. Krivec B, Voga G, Zuran I, Skale R, Pareznik R, Podbregar M, Noc M. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest*;1997,112(5):1310–1316.

118. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Pacho R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart*;2001,85(6):628–634.
119. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*;2005,172(8):1041–1046.
120. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*;2010, 170(15):1383–1389.
121. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*;2011,9(10):2115–2117.
122. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galie` N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*;2014,370(15):1402–1411.
123. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology*;1984, 60(2):132-135.

124. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med*;1999,27(3):540–544.
125. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*;1992,145(1):130–136.
126. Capellier G, Jacques T, Balvay P, Blasco G, Belle E, Barale F. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med*;1997,23(10):1089–1092.
127. Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbroum AA. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung*;2006,184(1):1–5.
128. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, Gouin F, Brimiouille S, Collart F. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007;35(8):1948–1954. ESC Guidelines Page 43 of 48 Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on March 16, 2016.
129. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, Echenberg D, Fayad T, Farand P. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother*;2010,44(6):994–1002.
130. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins vs. adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*; (4):2004,CD001100.

131. Stein PD, Hull RD, Matta F, YaekoubAY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med*; 2009,122(10):919–930.
132. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood*; 2005,106(9):3049–3054.
133. Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weightbased heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med*;1996,156(15): 1645–1649.
134. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram: A randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:874-81.
135. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Jhonston M, Hirsh J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med*;1993,119:104-9.
136. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*;2001,119:176- 93.
137. Quinlan DJ, McQuinlan A, Eikelboom JW. Low-molecularweight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*;2004,140:175-83.
138. Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism. *Blood*;2011,118(20):5394–5400.
139. Samama MM, Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med*;1995,15(1):119–123.

140. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest;141(2 Suppl): 2012,e24S–e43S.
141. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP Guidelines Chest;2012,141(Suppl):152S-84S.
142. Carlquist JF, Anderson JL. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation:a clinician update. Circulation;2011,124(23):2554–2559.
143. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, O Kane DJ, Xia F, Verbrugge RR, Gage BF, Teagarden JR. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). J Am Coll Cardiol; 2010,55(25):2804–2812.
144. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. In: Kayaalp SO ed. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Dokuzuncu baskı. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd Şti. : 2000 ,584-617.
145. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med, 2010Dec 23;363:2499-510.
146. The EINSTEIN–PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med; 2012,366:1287-97.
147. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med;2013,369:799-808.
148. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI. Oral apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med;2013,368:699-708.

149. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus varfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*;2013,369:1406-15.
150. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, Zoncin P, Zanuttini D, Barbaresi F, Agnelli G. :alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol*;1992,20(3):520–526.
151. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Come PC, Lee RT, Parker JA. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*;1993, 341(8844):507–511.
152. Kearon C, Kahn SR, Agnelli K, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. ACCP evidence based clinical practice guidelines (8th Edition). 2008, *Chest* 133:454- 545.
153. Meneveau, N, Schiele, F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, Grollier G, Elaerts J, Mossard JM, Viel JF, Bassand JP. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: Immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998,31: 1057-63.
154. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e419S-e494S.
155. Meneveau N, Seronde M, Blonde M, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, Caulfield F, Schiele F, Bernard Y, Bassand JP. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. 2006, *Chest* 129:1043-50.

156. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577-82.
157. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation*;2011,124:2139-44.
158. Joels CS, Sing RF, Heniford BT. Complications of inferior vena cava filters. *Am Surg*;2003,69:654-9.
159. Squizzato A, Donadini MP, Galli L, Dentali F, Aujesky D, Ageno W. Prognostic clinical prediction rules to identify a low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*;2012,10(7):1276–1290.
160. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, Renaud B, Verhamme P, Stone RA, Legall C, Sanchez O, Pugh NA, N'gako A, Cornuz J, Hugli O, Beer HJ, Perrier A, Fine MJ, Yealy DM. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* ; 2011,378(9785):41–48.
161. Otero R, Uresandi F, Jimenez D, Cabezudo MA, Oribe M, Nauffal D, Conget F, Rodriguez C, Cayuela A. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res*;2010,126(1):e1–e5.
162. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, Eijsvogel M, Faber LM, Hofstee HM, Hovens MM, Jonkers GJ, van Kralingen KW, Kruip MJ, Vlasveld T, DE Vreede MJ, Huisman MV. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011, 9(8):1500–1507.
163. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, Hardeman JA, van der Griend R, Koster T, Prins MH, Biesma DH. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost*; 2010,8(6):1235–1241.

164. Stein PD, Huang HI, Afzal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital, relation to age, sex, and race. *Chest*;1999,116:909-13.
165. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*;1999,353(9162):1386–1389.
166. Gong X, Duan Z, Yuan Y. Long-term prognosis and related factors towards patients with acute pulmonary thromboembolism. *Int J Clin Exp Med.* ;2015,8(5):7906-13.
167. Bach AG, Taute BM, Baasai N, Wienke A, Meyer HJ, Schramm D, Surov A. 30-Day Mortality in Acute Pulmonary Embolism: Prognostic Value of Clinical Scores and Anamnestic Features. *PLoS One.* 2016,11(2):e0148728,.
168. Babaoglu E, Hasanoglu HC, Senturk A, Karalezli A, Kilic H, Aykun G, Oztuna D. Importance of biomarkers in risk stratification of pulmonary thromboembolism patients. *J Investig Med.* ;2014,62(2):328-31.
169. Becattini C1, Lignani A, Masotti L, Forte MB, Agnelli G. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2012,33(1):48-57.
170. Liu M, Miao R, Guo X, Zhu L, Zhang H, Hou Q, Guo Y, Yang Y. Saddle Pulmonary Embolism: Laboratory and Computed Tomographic Pulmonary Angiographic Findings to Predict Short-term Mortality. *Heart Lung Circ.* doi: 10.1016/j.hlc.2016.02.019.
171. Kundi H, Balun A, Çiçekoğlu H, Çetin M, Kızıltunç E, Çetin ZG, Mansuroğlu C, Ornek E. The relation between platelet-to-lymphocyte ratio and Pulmonary Embolism Severity Index in acute pulmonary embolism. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care.* 2015, Volume 44, Issue 4, Pages 340–343.

172. Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, Bartolucci M, Bartolini M, Grifoni S. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med.* ;2013,61:330-8.
173. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JS, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170(15):1383-1389.

