



T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR DR. SUAT SEREN GÖĞÜS HASTALIKLARI VE
CERRAHİSİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PULMONER TROMBOEMBOLİ HASTALARINDA CHARLSON
KOMORBİDİTE İNDEKSİNİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Çağrı ATASOY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2023



T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR DR. SUAT SEREN GÖĞÜS HASTALIKLARI VE
CERRAHİSİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PULMONER TROMBOEMBOLİ HASTALARINDA CHARLSON
KOMORBİDİTE İNDEKSİNİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Çağrı ATASOY
Tez danışmanı: Prof. Dr. Gülru POLAT

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	IV
KISALTMALAR DİZİNİ.....	V
TABLolar DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	XI
1.GİRİŞ-AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.1 PULMONER EMBOLİ	
2.1.1 TANIM.....	2
2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.1.3 RİSK FAKTÖRLERİ.....	3
2.1.4 PATOFİZYOLOJİ.....	7
2.1.5 KLİNİK BULGU VE SEMPTOMLAR.....	8
2.1.6 KLİNİK OLASILIK DEĞERLENDİRİLMESİ.....	10
2.1.7 LABORATUVAR TETKİKLERİ VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	
2.1.7.1 Arter Kan Gazı.....	13
2.1.7.2 D-Dimer.....	13

2.1.7.3 Kardiyak Troponinler.....	15
2.1.7.4 Beyin Natriüretik Peptid (BNP).....	16
2.1.7.5 Diğer Belirteçler.....	16
2.1.7.6 Posteroanterior Akciğer Grafisi (PAAG).....	16
2.1.7.7 Elektrokardiyografi (EKG).....	17
2.1.7.8 Ventilasyon/Perfüzyon (V/P) Sintigrafisi.....	18
2.1.7.9 Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi.....	20
2.1.7.10 Pulmoner Anjiyografi.....	21
2.1.7.11 Ekokardiyografi (EKO).....	21
2.1.7.12 Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi (USG).....	23
2.1.7.13 Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA).....	24
2.1.8 TANISAL YAKLAŞIM.....	25
2.1.9 PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME.....	25
2.1.9.1 Yüksek Riskli Hastaların Belirlenmesi.....	25
2.1.9.2 Stabil Olgularda Prognoz Tayini.....	26
2.1.9.2.1 Düşük Riskli Hastalar.....	26
2.1.9.2.2 Orta Riskli Hastalar.....	27
2.1.9.3 Riske Göre Tanı Yaklaşımı ve Stratejileri.....	29
2.1.9.3.1 Hemodinamisi stabil PTE kuşkulu hastalar.....	30

2.1.9.3.2 Hemodinamisi bozulmuş PTE kuşkulu hastalar	33
2.1.10 TEDAVİ YÖNTEMLERİ	37
2.1.10.1 Hemodinamik ve Solunumsal Destek Tedavisi	37
2.1.10.2 Antikoagülan Tedavi	37
2.1.10.3. Reperfüzyon tedavisi	42
2.2 CHARLSON KOMORBİDİTE İNDEKSİ.....	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1 OLGULAR.....	47
3.2 YÖNTEM	48
3.3 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	49
4. BULGULAR	50
4.1 DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER	50
4.2 MORTAL VE MORTAL OLMAYAN GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI	57
4.3 ERKEN MORTALİTE İÇİN YÜKSEK RİSKLİ VE YÜKSEK RİSKLİ OLMAYAN GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI	61
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇ	75
7. KAYNAKLAR	76
EKLER	92

TEŞEKKÜR

Eğitimimde ve tez oluşum sürecindeki her aşamada, yoğun çalışma temposuna rağmen, sabırla, desteğini benden hiç esirgemeyen, sevgili hocam Prof. Dr.Gülru Polat’a

Ne kadar teşekkür etsem de az geleceğini bildiğim, yetişmemde çok büyük emekleri olan hocalarım Prof. Dr. Mehmet Ufuk Yılmaz, Prof. Dr. Ali Kadri Çırak, Prof. Dr. Serir Özkan, Prof. Dr. Semra Bilaçeroğlu, Prof. Dr. Berna Kömürcüoğlu, Doç. Dr. Pınar Çimen’e

Akademik anlamda bana her türlü desteği veren Uzm. Dr. Özer Özdemir, , Doç. Dr. Sinem Ermin, Doç. Dr. Özgür Batum, Başasistan Dr Yasemin Özdoğan, Doç. Dr. Gülistan Karadeniz’ e

Bilimi, düşünmeyi, iyi hekim olmayı bana öğreten Doç Dr Melih Büyükkşirin, Doç Dr. Onur Fevzi Erer, Prof. Dr. Yelda Varol, Uzm Dr. Celalettin Yılmaz, Uzm. Dr. Tarık Şimşek’e

Uzmanlık eğitimimiz boyunca bizlerden sabrını ve desteğini esirgemeyen sayın başhekimlerimiz Doç. Dr. Enver Yalnız, Dr. Öğret. Üyesi İlker Kızıloğlu, Doç. Dr. Aydan Mertoğlu’na

Hayatım boyunca özleyeceğim bu çalışma ortamında, zorlukları omuz omuza aştığım başta kıdemlilerim Uzm. Dr. Mutlu Onur Güçsav, Uzm. Dr. Damla Serçe Unat, Uzm. Dr. İhsan Topaloğlu, Uzm. Dr. Merve Ayık Türk, Uzm. Dr. Osman Hilmioğlu, Uzm. Dr. Mücahit Fidan ve tüm asistan arkadaşlarım ve tüm sağlık çalışanlarına

Fedakar hayat arkadaşım, şansım Özge Atasoy’a, Bana hayatı öğreten ablam Özlem Atasoy Uyal ve ağabeyim Uzm. Dr. Remzi Atasoy’a ve her başarının gerçek sahipleri babam Mehmet Atasoy ve annem Seher Atasoy’a
Sonsuz teşekkürler Dr. Çağrı Atasoy

KISALTMALAR

APTT: Aktive Edilmiş Parsiyel Tromboplastin Zamanı

BNP: Beyin Natriüretik Peptit

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CCI: Charlson Komorbidite İndeksi

DM: Diyabetes Mellitus

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

DOAK: Doğrudan Etkili Oral Antikoagülanlar

DVT: Derin Ven Trombozu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

ERS: EuropeanRespiratorySociety

ESC: EuropeanSociety of Cardiology

HIT: Heparinin İndüklediği Trombositopeni

HRT: Hormon Replasman Tedavisi

HT: Hipertansiyon

INR: InternationelNormalizedRatio

KDU: Kompresyon Doppler Ultrasonografisi

MI: Miyokard İnfarktüsü

MRA: Manyetik Rezonans Anjiyografi

OKS: Oral Kontraseptif

P_(A-a): Alveolo-arteriyal Oksijen Gradiyenti

PAAG: Posteroanterior Akciğer Grafisi

PESI: Pulmonary Embolism Severity Index

PIOPED: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis

PTE: Pulmoner Tromboembolizm

PVR: Pulmoner Vasküler Rezistans

rt-PA: Recombinant Tissue Plasminogen Activator

sPESI: Simplified Pulmonary Embolism Severity Index

UFH: Unfraksiyone Heparin

USG: Ultrasonografi

V/P: Ventilasyon/Perfüzyon

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VTE: Venöz Tromboembolizm

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Risk Faktörleri (VTE'ye neden olma gücüne göre)

Tablo 2. Trombofili taranması önerilen olgular

Tablo 3. Venöz tromboembolizmde kalıtsal risk faktörleri

Tablo 4. Pulmoner tromboembolizmde semptom ve klinik bulgular

Tablo 5. Wells ve basitleştirilmiş Wells skorlamaları

Tablo 6. Modifiye Geneva (Cenevre) ve basitleştirilmiş skorlama

Tablo 7. D-dimer düzeyini etkileyen durumlar

Tablo 8. Pulmoner tromboemboli hastalarında saptanabilecek akciğer grafisi bulguları

Tablo 9. Pulmoner tromboemboli hastalarında saptanabilecek EKG bulguları

Tablo 10. “The European Association of Nuclear Medicine (EANM)” rehberi 2019

Tablo 11. Pulmoner tromboembolizmde hemodinamik instabilite tanımı

Tablo 12. Stabil pulmoner tromboembolizm olgularında kullanılan prognostik faktörler

Tablo 13. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık indeksi (PESI)

Tablo 14. Akut pulmoner tromboemboli olgularında erken mortalite riskine göre sınıflama

Tablo 15. Hestia dışlama kriterleri

Tablo 16. Standart heparin ile antikoagölan tedavi yaklaşımı

Tablo 17. Vücut ağırlığına göre standart heparin uygulaması

Tablo 18. Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları

Tablo 19. Varfarin ile birlikte kullanılmaması gereken ajanlar

Tablo 20. Doğrudan etkili oral antikoagölanların özellikleri

Tablo 21. Masif pulmoner tromboembolizmde trombolitik tedavi

Tablo 22. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları

Tablo 23. Charlson Komorbidite İndeksinde Komorbiditelerin Puanlama Sistemi

Tablo 24. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

Tablo 25. Yüksek ve yüksek riskli olmayan grupların karşılaştırılması

Tablo 26. Mortalite için risk faktörlerinin değerlendirilmesi (Tek değişkenli ve Çok değişkenli regresyon analizi)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Pulmoner emboli patofizyolojisi

Şekil 2. Hemodinamisi stabil pulmoner tromboembolizm (PTE) kuşkulu hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) öncelikli tanı ve tedavi yaklaşımı

Şekil 3. Hemodinamisi stabil pulmoner tromboembolizm (PTE) kuşkulu hastalarda ventilasyon/perfüzyon (V/P) öncelikli tanı ve tedavi yaklaşımı

Şekil 4. Hemodinamisi bozulmuş pulmoner tromboembolizm (PTE) kuşkulu hastalarda tanı ve tedavi yaklaşımı

Şekil 5. Risk değerlendirmesine göre, önerilen tedavi stratejisi

Şekil 6. Çalışma Akış Şeması

Şekil 7: Güç analizi

Şekil 8. Mortalite için prediktif (öngörü gücü) olan faktörlerinin değerlendirilmesi (ROC analizi)

ÖZET

Amaç: Akut pulmoner tromboemboli(PTE), ani ölümle sonuçlanabilen, kardiyovasküler hastalıklar içinde üçüncü sıklıkta görülen, önemli bir sağlık problemidir. Pulmoner tromboembolinin prognozu ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Tanı konulduktan hemen sonra prognoz üzerine etkisi olan parametreleri değerlendirmek ve bu doğrultuda tedavi planlamak klinik pratiğin temelini oluşturur. Buna rağmen yine de beklenilmeyen sonuçlar gelişebilmektedir. Bu çalışma Pulmoner tromboemboli hastalarının prognozunu öngörmede Charlson Komorbidite İndeksinin (CCI) faydası olup olmadığını saptamak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlandı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi' nde (SUAM) 01.01.2015-01.01.2020 tarihleri arasında akut pulmoner tromboemboli tanısı ile yatarak tedavi gören hastalar tarandı. Hastane-içi mortalite gelişen ve sağ kalan olgular CCI skorları açısından karşılaştırıldı. İkincil sonlanım olarak yüksek risk ve düşük-orta risk saptanan olgu grubunda CCI skorları karşılaştırıldı. CCI'nın prognoz öngörüsünde katkısını değerlendirmek üzere tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı. Hipertansiyon (HT) sık saptanan bir komorbidite olduğu için hipertansiyonun da kombine edildiği versiyon (CCI+HT) ile tekrar karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: CCI skorları, mortal grupta mortal olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla ortalama 8,0 (2,0-14,0)'e karşılık 4,0 (0,0-14,0), $p<0.001$). Erken mortalite riski yüksek olanlar ve olmayanlar popülasyon içinden tekrar gruplandı ve CCI skorları karşılaştırıldı. CCI skorları arasında anlamlı fark saptanmadı (4,0 (2,0-12,0)'e karşılık 4,0 (0,0-14,0), $p=0,85$). CCI+HT de aynı şekilde anlamı olmasına rağmen ek bir fayda sağlamadı. CCI 5,5 kesme değerinde %78,6 duyarlılık ve %79,9 özgünlük ile mortalite için öngörü değerine sahip bulundu. Çok değişkenli regresyon analizinde ise immobilité ve erken mortalite riskinin yüksek olması anlamlı değişkenler olarak tespit

edildi, CCI için anlamlılık değerine ulaşamadı. (sırasıyla; OR: 5,614; %95 GA (1,458-21,612); OR:0,012 %95 GA 17,427 (5,376-56,495) ve CCI için p=0.53)

Sonuç: CCI skoru akut PTE olgularında hastane içi mortaliteyi öngörmede yardımcı olabilecek bir parametredir. Öncelikle erken mortalite riski değerlendirilerek, CCI değerlerinin göz önüne alınması uygundur. CCI 5,5 üzerindeki olgularda kötü prognoz riski daha yüksektir.

Anahtar kelimeler: Pulmoner emboli, prognoz, Chralson Komorbidite İndeksi

ABSTRACT

Aim: Acute pulmonary embolism is an important health problem. Pulmonary embolism is the third most common illness in the cardiovascular diseases which may cause sudden death. There are many studies regarding the prognosis of pulmonary embolism. Parameters that have an impact on prognosis are evaluated after diagnosis. However unexpected results can still occur. This study was conducted to determine whether the Charlson Comorbidity Index is beneficial in predicting the prognosis of patients with pulmonary thromboembolism.

Materials and Methods: Our study was designed as a retrospective observational study. Patients treated inpatiently with the diagnosis of acute pulmonary thromboembolism at the University of Health Sciences (SBU), Dr. Suat Seren Chest Diseases and Surgery Medical Practice and Research Center (SUAM) between 01.01.2015-01.01.2020 were scanned. Cases with in-hospital mortality and survivors were compared in terms of CCI scores. CCI scores were compared in the case group with high risk and low-intermediate risk as secondary outcomes. Univariate and multivariate logistic regression analysis was applied to evaluate the contribution of CCI in predicting prognosis. Since hypertension (HT) is a frequently detected comorbidity, a recomparison was made with the version in which hypertension was also combined (CCI+HT).

Results: CCI scores were significantly higher in the mortal group than the survivors (mean 8.0 (2.0-14.0) vs. 4.0 (0.0-14.0), respectively, $p<0.001$). The population was regrouped into those with high and low early mortality risk, and their Charlson Comorbidity Index (CCI) scores were compared. No significant difference was found between CCI scores (4.0 (2.0-12.0) vs. 4.0 (0.0-14.0), $p=0.85$). Although CCI+HT had the same statistical significance as CCI, it did not provide additional benefit. CCI had a predictive value for mortality with 78.6% sensitivity and 79.9% specificity at a cut-off of 5.5. Multivariate regression analysis identified immobility and high early mortality risk as significant variables, while no significance was found for CCI (OR: 5.614; 95% CI (1.458-21.612); OR: 0.012, 95% CI (5.376-56.495) and $p=0.53$ for CCI, respectively)

Conclusion: CCI score can be a helpful parameter in predicting in-hospital mortality in acute PTE cases. Assessment of early mortality risk should be prioritized, and considering the CCI results is appropriate. Cases with a CCI score above 5.5 have a higher risk of poor prognosis.

Keywords: Pulmonary embolism, prognosis, Charlson Comorbidity Index.

1. GİRİŞ-AMAÇ

Pulmoner tromboemboli, çoğunlukla alt ekstremit venlerinden kopan trombüs parçalarının, kan dolaşımı boyunca taşınarak, sonunda pulmoner arterial sistemde tıkanıklığa yol açması ile oluşan hastalığa verilen isimdir. Genellikle DVT' nin erken dönem komplikasyonudur. Bu iki hastalığı birlikte ifade edebilmek için venöz tromboembolizm (VTE) ifadesi kullanılmaktadır(1). Akut pulmoner tromboemboli, ani ölümle sonuçlanabilen kardiyovasküler hastalıklar içinde üçüncü sıklıkta görülen, kendine özgü semptomları olmaması nedeni ile tanısı, en az üç ay tedavi gerektirmesi nedeni ile tedavi uyumu zor bir hastalıktır(2).

Günümüzde, insidansı artmış ve mortalitesi azalmış olsa da hala DALY (DisabilityAdjusted Life Years/Yeti yitimine ayarlanmış yaşam yılı) kaybının başta gelen nedenlerinden olması, hastalığın önemini gözler önüne sermektedir(1,3). Bundan dolayı pulmoner tromboemboli prognozu ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar neticesinde hastanın yaşı, ek hastalıkları, bulguları, kardiyak durumu gibi heterojen ve multifaktöryal parametrelerin kombine edilerek değerlendirilmesi gerektiği anlaşılmıştır. Tanı konulduktan hemen sonra prognoz üzerine etkisi olan parametreleri değerlendirmek ve bu doğrultuda tedavi planlamak klinik pratiğin temelini oluşturur. Erken mortalite riski (30 günlük mortalite) hesaplanır, bu doğrultuda prognoz tahmini yapılır ve tedavi düzenlenir(2). Buna rağmen yine de beklenmeyen sonuçlar gelişebilmektedir. Biz de pulmoner tromboemboli hastalarının prognozunu belirleyen faktörleri ve Charlson Komorbidite İndeksinin(CCI), bu hasta grubunda prognostik bir belirteç olarak ek fayda sağlayıp sağlayamayacağını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PULMONER EMBOLİ

2.1.1 Tanım

Pulmoner emboli, çeşitli endojen veya eksojen oluşumlarca, pulmoner arter ve dallarının tıkanması olarak tanımlayabileceğimiz, genel bir tanımdır. Bu tıkanıklığa, sıklıkla, vücudun çeşitli venlerinden kopan trombüs parçaları neden olurken, nadiren; amniyon sıvısı, hava, yağ molekülleri, yabancı cisimler, parazitler, tümoral hücreler sebebiyet verebilir(4).

Pulmoner tromboemboli(PTE) ise; çoğunlukla alt ekstremit venlerinden kopan trombüs parçalarının, kan dolaşımı boyunca taşınarak, sonunda pulmoner arteryal sistemde tıkanıklığa yol açması ile oluşan hastalığa verilen isimdir. En sık bacak venlerindeki trombüs sonucu gelişmekle birlikte derin kol-önkol venleri, splanknik ve kraniyal venlerde de izlenebilir(5,6). DVT; büyük venlerde trombüs oluşumunu tanımlar(5). PTE'nin Derin ven trombozunun bir komplikasyonu olarak gelişmesi ve birlikteliklerinin sık izlenmesi sebebi ile venöz tromboembolizm (VTE) ifadesi kullanıma girmiştir. VTE; PTE ve DVT 'yi tanımlayan ortak bir terimdir(1). VTE ifadesinin sağladığı bütüncül bakış açısı ile hastaların daha sistemik değerlendirilmesi ve tedavi planında bu durumun göz önünde bulundurulması amaçlanmıştır. Bu durumda, PTE gelişim riskini en aza indirmek için DVT gelişiminin önlenmesi, gelişen hastaların hızla tedavi edilmesi gerektiği sonucuna varabilmekteyiz.

2.1.2 Epidemiyoloji

VTE önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir.. Özellikle yeti yitimi ile kaybedilen zamanın başta gelen nedenlerindendir(1). Son yıllarda tanı olanaklarının artışı ve ortalama yaşam süresinin uzaması nedeni ile insidans artarken, mortalitede azalma görülmektedir. Akut kardiyovasküler hastalıklar içinde, koroner arter hastalığı ve inmeden sonra üçüncü en sık görülen hastalıktır(1,7). Ortalama yıllık

insidans 23-269/100.000 arasındadır(1). VTE ileri yaşlarda daha sık gözükme eğilimindedir. Her 10 yıllık yaş artışı, VTE riskini 1.8-2.8 kat arasında arttırmaktadır(8). 80 yaş ve üzerindeki hastalar, 50 yaş ve altı olanlara göre yaklaşık 8 kat artmış risk taşımaktadır(9). Her iki cinsiyette eşit oranda izlenilmesine karşın, kadınlara özgü olan risk faktörleri (OKS kullanımı, gebelik) nedeniyle kadınlarda sık görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur(10). Aile öyküsü olanlarda insidans artış gösterir. Kardeşlerde 3 kat artmış riskten bahsedilmektedir(11).

VTE'nin mevsimsel değişkenliği ile ilgili yapılan bir meta-analiz sonucunda; kış aylarında, VTE insidansının önemli ölçüde daha yüksek olduğu ve PTE mortalitesinin ilkbaharda diğer mevsimlere göre daha fazla olduğu saptanmıştır(12).

Nüks riski; VTE sonrası ilk iki yıl en yüksektir. Sonrasında azalarak devam eder. Tedavi alırken veya tedavi kesildikten sonra görülebilmektedir. Altta yatan risk faktörlerine bağlı olarak değişen oranlarda nüks gelişebilir(13).

Mortalite; pulmoner embolinin klinik ağırlığına, yaşa ve başta kanser olmak üzere komorbid hastalık yüküne göre değişen oranlarda izlenir. Yapılan kapsamlı bir kayıt çalışmasında; 30 günlük mortalite %1.8, 7 günlük mortalite %1.1 olarak saptanmıştır(14). Yeterli tedavi alınamaması durumunda mortalite riski, dramatik olarak artar. Herhangi bir nedenle hiç antikoagulan kullanamayan hastalarda mortalite %53 oranında görülmüştür(15).

1991-1995 yılları arası yapılan 12 postmortem çalışmanın metaanalizinde akut PTE'lerin %70'den fazlasının klinisyenler tarafından atlandığı gösterilmiştir (11)

2.1.3 Risk Faktörleri

Rudolf Virchow tarafından, 1856 yılında, damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; endotel hasarı, hiperkoagülabilite ve staz olarak tanımlanmıştır. VTE gelişen hastaların yaklaşık 4'de 3 ünde Virchow triadının bu üç

faktöründen en az birine yol açabilen bir neden saptanır. Staza yol açan faktörler; yatağa bağımlı olmak, kalp yetmezliği, yaşlılık, kemik kırıkları, inme, spinal kord hasarı, varisler, 30 dakikadan uzun süreli genel anestezi gerektiren cerrahi operasyonlar ve gebeliktir. Endotel hasarı nedenleri; vaskülitler, multipl travmalar, bakteriyel endokardit, büyük cerrahi operasyonlar, kemoterapilerdir. Hiperkoagülabilité nedenleri; Antitrombin 3 eksikliği, faktör 5 Leiden varlığı, kemoterapi, homosistinüri, protein C ve protein S eksiklikleri, alfa 2 globulin eksikliği, antifosfolipit sendromu, oral kontraseptif kullanımı, östrojen tedavisi, nefrotik sendrom, polisitemi, dissemine intravasküler koagülopati ve malignite varlığıdır(4).

Yapılan çalışmalarda en sık saptanabilen risk faktörleri; geçirilmiş derin ven trombozu ya da pulmoner emboli, aktif kanser varlığı, majör travma öyküsü, immobilité, obezite, uzun uçuşlar, yakın zamanlı geçirilmiş operasyon öyküsü, yakın tarihli hastanede yatış ve eşlik eden kalp hastalıklarıdır(16). VTE hastalarında, risk faktörlerinin tespit edilmesi ve sınıflandırılması; nüks riskinin öngörülmesi ve dolayısıyla tedavi süresinin belirlenmesi açısından ayrı bir öneme sahiptir. VTE, alta yatan bir risk faktörü nedeniyle gelişti ise tetiklenmiş(provake), bir risk faktörü olmaksızın gelişti ise tetiklenmemiş(unprovake) olarak sınıflandırılır. Ancak risk faktörlerinin VTE'ye neden olma oranları ve önlenabilirlikleri farklıdır.2019 yılında yayımlanan, European Society of Cardiology (ESC) ve European Respiratory Society(ERS) birlikteliği ile hazırlanan Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Kılavuzu, sadece tetiklenmiş ya da tetiklenmemiş şeklinde sınıflamanın yetersizliği nedeni ile, VTE gelişmesine neden olan risk faktörlerinin şiddetine göre sınıflama yapılmasını önermiştir(1).(Tablo1)

Tablo 1. Risk Faktörleri (VTE'ye neden olma gücüne göre)(1)		
<i>Majör risk faktörleri (risk oranı > 10 kat)</i>	<i>Orta risk faktörleri (risk oranı 2-9 kat)</i>	<i>Zayıf risk faktörleri (risk oranı)</i>
Alt ekstremitelerde kırık Kalp yetersizliği veya atriyal fibrilasyon/flutter nedeniyle hastanede yatmak (son 3 ayda) Kalça veya diz protezi Majör travma Son 3 ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü Geçirilmiş VTE Spinal kord hasarı	• Artroskopik diz cerrahisi • Otoimmün durumlar • Kan transfüzyonu • Santral venöz kateter • İntravenöz kateterler • Kemoterapi • Konjestif kalp yetmezliği veya solunum yetmezliği • Eritropoez uyarıcı ajanlar • Hormon replasman tedavisi • İn vitro fertilizasyon • OKS tedavisi • Postpartum tedavi • Enfeksiyon (özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve HIV) • İnflamatuvar bağırsak hastalığı • Malignite (metastaz varlığında risk yüksek) • Paralitik inme • Süperfisyal ven trombozu • Trombofili	Üç günden fazla immobil kalmak Diabetes mellitus Arteriyel hipertansiyon Uzun süreli hareketsiz oturmak (uçak veya araba yolculuğu) İleri yaş Laparoskopik cerrahi (kolesistektomi) Obezite Gebelik Variköz venler Venöz kateterler

En iyi bilinen risk faktörlerinden biri aktif kanser varlığıdır. VTE gelişimine neden olan kanser türlerinin en başta gelenleri; akciğer kanseri, gastrointestinal kanserler, jinekolojik kanserler ve beyin kanserleridir. Metastaz olan kanserlerde VTE riski daha da artmıştır. Aktif kanser varlığında prognoz kötüdür.

Oral kontraseptif kullanımı özellikle doğurgan çağıdaki kadınlarda VTE için en sık görülen risk faktörüdür(17).VTE maternal mortalitenin en önemli

sebeplerindendir. Gebeliğin özellikle üçüncü 3 aylık dönemi ve postpartum ilk 6 haftada risk, gebe olmayan kadına göre yaklaşık 60 kat artmıştır(18).

Venöz tromboemboli, postoperatif dönemde, morbidite ve mortalitenin önlenabilir en sık nedenidir(19). Son 45-90 gün içerisinde geçirilen cerrahi girişim, VTE riskini 4-22 kat arttırmaktadır(20). Buna karşılık, ne yazık ki, ülkemizde ve dünyada tromboprofilaksi ihmal edilmektedir(21). Cerrahi servislerinde yatan hastaların %40'ında, dahiliye servislerinde yatan hastaların %20'sinde VTE gelişmektedir. Hastanedeki ölümlerin % 10'unun sebebi pulmoner embolidir(22).

Çevresel ve edinsel risk faktörlerinin yanında, venöz tromboembolizm gelişiminde, kalıtsal riskler de önemli bir yer tutar. Yapılan çalışmalarda, trombofili saptanma oranı, seçilen popülasyonun özellikleri doğrultusunda %10-50 arasında değişiklik göstermektedir. En sık saptananlar; faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonlarıdır. Daha sonra protein C, S ve antitrombin III eksiklikleri görülmektedir(23). Trombofili saptanan olguların ortak özellikleri ilk VTE'yi genç yaşta (40-50 yaş arası) geçirmeleridir. Trombofili taraması önerilen olguların özellikleri tablo 2' de belirtilmiştir.

Tablo 2.Trombofili taranması önerilen olgular(1)
• 50 yaşından küçük belirgin bir risk faktörü olmaksızın VTE gelişenler • Ailesinde VTE veya trombofili öyküsü bulunup, ilk kez VTE gelişenler • Tekrarlayan VTE öyküsü olanlar • Atipik yerlerde VTE gelişenler • Varfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlar • Nedeni açıklanamayan çok sayıda düşük yapanlar • Neonatal tromboz öyküsü olanlar • Paradoksal embolinin (sağdan sola şant) neden olduğu arteriyel iskemisi olan genç hastalar
VTE: Venöz tromboembolizm

Ülkemizde, herediter trombofili ile ilgili yapılmış çalışmalarda ise en sık rastlanan kalıtsal faktörün; faktör V Leiden mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının sağlıklı toplumda %2-12, VTE'li grupta ise %5-35 arasında değiştiği gösterilmiştir.

Ayrıca faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de VTE’de anlamlı olduğu bulunmuştur. Homosisteinemi ve metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonu ise sağlıklı toplumda da yüksek olmaları nedeniyle ülkemizde anlamlı risk faktörleri olarak saptanmamıştır(24,25). Kalıtsal ve edinsel risk faktörleri tablo 3 ile özetlenmiştir.

Tablo 3. Venöz tromboembolizmde kalıtsal risk faktörleri(2)

Koagülasyon inhibitörlerinin defekti

- Antitrombin III eksikliği
- Protein C eksikliği
- Protein S eksikliği

VTE ile ilişkili genetik varyantlar

- Faktör 5 leiden mutasyonu
- Protrombin G20210A mutasyonu

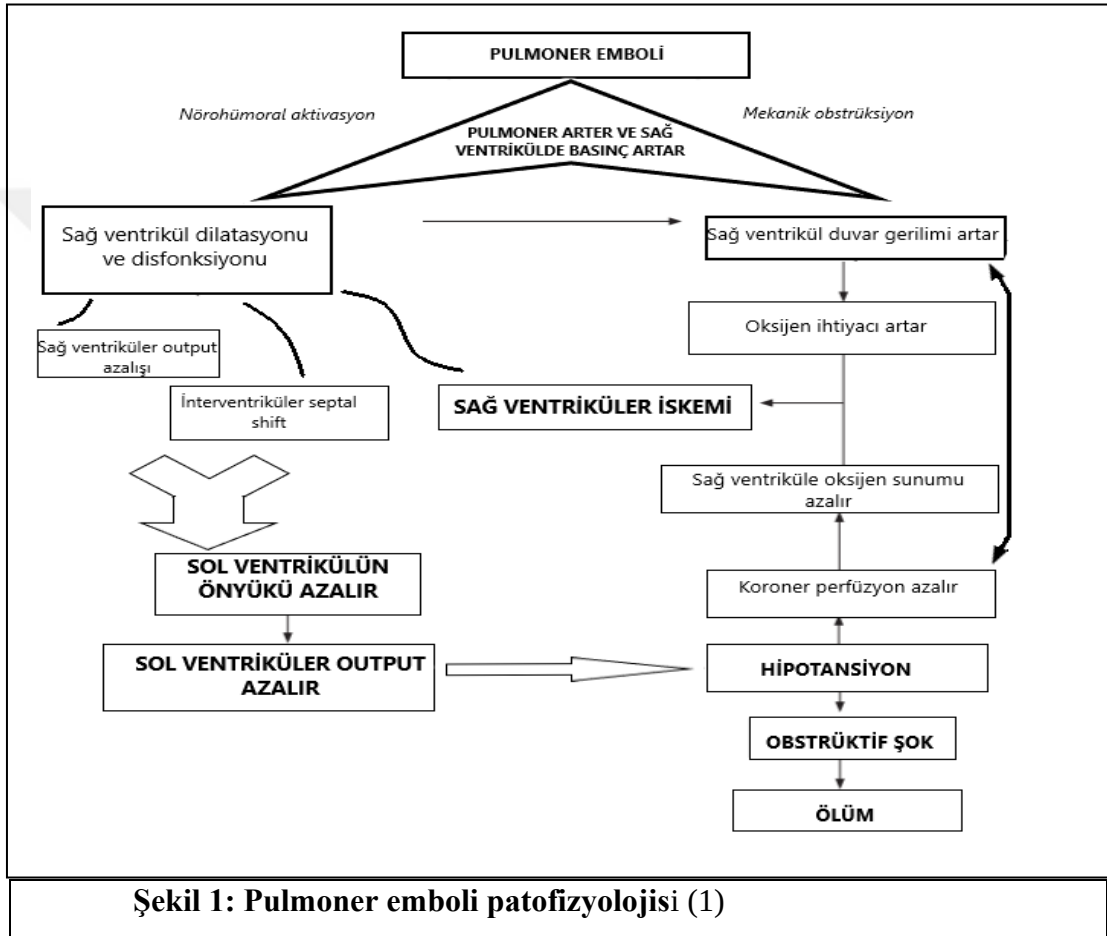
Diğer

- Hiperhomosisteinemi
- Faktör 8 artışı
- Konjenital disfibrinojenemi
- Antikardiyolipin antikorları
- Plazminojen eksikliği
- Faktör 7 eksikliği
- Faktör 9 artışı

2.1.4 Patofizyoloji

Oluştığı yerden göç ederek pulmoner arteriyel yatakta akut tıkanıklığa neden olan trombüs, etkilediği damarda mekanik obstrüksiyonun yanında trombositlerce salınan serotonin ve tromboksan A2 etkisi ile vazokonstrüksiyon tabloya eklenir. Sonuçta vazokonstrüksiyon ventilasyon perfüzyon dengesizliğine yol açar. Fonksiyonel intrapulmoner şantlar (inflamasyona bağlı surfaktan disfonksiyonu ve atelektazi nedeniyle oluşan) gelişebilir. Dispne hissi ile solunum merkezi uyarılır. Hipokapni ve solunumsal alkaloz gelişir. Hipoksi pulmoner dolaşımda vazokonstrüksiyona neden olur ve bir tür kısır döngü gelişir.

Emboli proksimalde ve büyük ise sağ ventrikülün art yükünü arttırır. Sağ ventrikül frank-starling kanunları gereğince genelde 40mmHg civarına kadar olan basınç artışlarını tolere edebilir. Tolerasyon sınırı aşılması halinde hipotansiyon, şok ve ölüm gerçekleşebilir. Akut emboli ölümlerinde sorumlu mekanizma bu şekildedir. Sağ ventrikül dolumu ve kasılması gecikeceğinden sağ dal bloğu gelişir. Ventiküller arası senkron bozulur sol ventrikül yeterli dolum gerçekleşmeden kasılmak durumunda kalır. Distal emboliler infarkta neden olabilir.



2.1.5 Klinik Bulgu ve Semptomlar

Pulmoner tromboembolizmde bulgular ve semptomlar nonspesifiktir. Embolinin yerleşim yerine, sayısına, rezolüsyon hızına, hastanın kardiyopulmoner rezerv durumuna göre klinik değişebilir(26). Hatta bazı hastalar asemptomatik olmaları nedeni ile insidental tanı alabilirler(27). Farklı kaynaklarda farklı oranlar

görülebilsen de dispne ve göğüs ağrısı, PTE tanısı almış olan olgularda en sık görülen semptomlardır(28). Bu nefes darlığı hissi, pulmoner arterin santrali tıkanığında şiddetli ve ani olabilirken; periferik pulmoner arter tıkanıklıklarında ise hafif ve geçici düzeyde görülmektedir(29). Göğüs ağrısı da etkilenen damarın özelliklerine göre farklılık gösterebilir. Periferik pulmoner arterlerin tıkanığı hastalarda oluşan pulmoner enfarkt, plevra irritasyonu yaratarak göğüs ağrısı şikayetine neden olmaktadır(30). Santral pulmoner arterler tıkanıklığı olan hastalarda, sağ ventrikül ard yükünde hızlı bir artış ve bunun sonucu olarak; sağ ventrikül iskemisine bağlı, anjina benzeri ağrı oluşabilmektedir. Bu nedenle, aort diseksiyonu, akut koroner sendromlar gibi kardiyovasküler hastalıklar ile ayırıcı tanısı iyi yapılmalıdır(1).

DVT'nun PTE' ye sıklıkla eşlik ettiği akılda tutulmalıdır. Bu hastalarda; tek taraflı gode bırakan pretibial ödem, bacak çap artışı, Homans bulgusu gibi DVT semptom ve bulguları mutlaka sorgulanmalıdır. Buna karşın emboliye neden olan DVT'lerin yaklaşık yarısının asemptomatik olduğu unutulmamalıdır(31).

Kan gazı, normal olabileceği gibi, hipoksi ve hipokapni de sık izlenir(32). Posteroanterior akciğer grafisi(PAAG) hastaların %20'lik kısmında normal olmasına karşın izlenen bulgular spesifik değildir. Bu yüzden ön planda, tanı koymadan ziyade diğer hastalıkların dışlanması açısından önem arz etmektedir. En sık izlenen PAAG bulguları; plevral efüzyon, kardiyotorasik oranda artış ve diyafragma elevasyonudur(33). Elektrokardiyografide(EKG) sinüs taşikardisi, V1-V4'de T dalga negatiflikleri, V1'de QR paterni, sağ dal bloğu, S1Q3T3 paterni başlıca EKG bulgularıdır. En sık sinüs taşikardisi görülmekle birlikte normal EKG bulguları da izlenebilmektedir(26).

Tablo 4. Pulmoner tromboembolizmde semptom ve klinik bulgular (34)

Semptomlar	Klinik Bulgular
• Sık görülenler (> %50) Dispne/Ani başlayan dispne Plöretik göğüs ağrısı • Daha az sıklıkla görülenler (%16-49) Öksürük Baş dönmesi/presenkop Senkop Bacakta şişme, ağrı • Nadir görülenler (< %15) Yavaş başlangıçlı dispne Ortopne Hemoptizi Anjina benzeri göğüs ağrısı Palpitasyon Wheezing Çarpıntı	- Takipne (> 20/dakika) - Taşikardi (> 100/dakika) - Anksiyete - Ateş - Bacakta şişme/hassasiyet - Göğüs duvarında hassasiyet - Sibilan ronküsler - Sağ ventrikül yetmezliği bulguları (örn. boyun venlerinde distansiyon, sağ ventriküler S3)

2.1.6 Klinik Olasılık Değerlendirilmesi

Klinik bulgu ve semptomların oldukça çeşitli ve nonspesifik oluşu, PTE şüphesi olan hastaların değerlendirilmesi açısından, objektif skorlama sistemlerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Bu skorlama sistemleri, hastaların sahip oldukları risk faktörlerini, semptomlarını ve elde ettiğimiz klinik bulguları kombine ederek bir arada değerlendirme imkanı sağlamaktadırlar.

Bu amaçla geliştirilen, Wells(Kanada) ve modifiye Geneva skorlama sistemleri, yapılan çalışmalarla geçerlilikleri kanıtlanmış, yaygın kullanılan skorlama sistemleridir. Bu klinik olasılık skorlama sistemleri ile hastalar düşük, orta ve yüksek riskli hasta olarak sınıflandırılır. Her iki sistemin de klinik kullanımı kolaylaştırmak amacı ile basitleştirilmiş versiyonları mevcuttur. Basitleştirilmiş versiyonlar ise hastaları ‘PTE olası’ ve ‘PTE olası değil’ şeklinde değerlendirme imkanı sağlar. Birbirlerine üstünlükleri gösterilmemiştir(35).

D-dimer gibi non-invaziv yöntemler ve klinik skorlama sistemlerinin beraber kullanılması %30 kadar hastada ileri görüntüleme yöntemlerine gerek kalmadan PTE tanısının dışlanması sağlamaktadır(1,36).

Tablo 5. Wells ve basitleştirilmiş Wells skorlamaları (1)		
Bulgu	Puan	Basitleştirilmiş
Derin ven trombozu semptom ve bulguları varlığı	3.0	1
Alternatif tanı olasılığı düşük	3.0	1
Taşikardi (> 100/dakika)	1.5	1
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5	1
Daha önce derin ven trombozu veya pulmoner emboli öyküsü	1.5	1
Hemoptizi	1.0	1
Kanser varlığı	1.0	1
	Wells < 2.0 puan: Düşük klinik olasılık 2.0-6.0 puan: Orta klinik olasılık > 6.0 puan: Yüksek klinik olasılık ≤ 4 puan: PTE olası değil > 4 puan: PTE olası	Basitleştirilmiş Wells 0-1 puan: PTE olası değil ≥ 2 puan: PTE olası

Tablo 6. Modifiye Geneva (Cenevre) ve basitleştirilmiş skorlama(1)

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

Wells skorlama sisteminde, 3 puan değerinde olan ‘alternatif tanı bulunmayışı’ objektif değerlendirme açısından dezavantajlı görülebilmektedir. Geneva skoruması ise ayaktan gelen hastalar üzerinden geliştirildiği için yatan hastalarda Wells kullanımı önerilmektedir.

Yapılan çalışmalarda, Wells ve Geneva skorlamalarının kullanıldığı olgularda düşük olasılıklı grupta PTE prevalansının %10, orta olasılıklı hastalarda %30-40, yüksek olasılıklı hasta grubunda %67-81 olarak saptanmıştır. Basitleştirilmiş versiyonlarda ise PTE olası olmayan grupta; %12, olası olan grupta;

%30 tanı oranı saptanmıştır. Bu durum Wells ve Geneva Skorlamalarının güvenilirlik ve geçerliliğini doğrulamaktadır(37).

Acil servislerde lüzumsuz tetkik isteminin önüne geçebilmek adına PERC (The Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria) kriterleri belirlenmiştir. Yaş <50, kalp hızı<100/dk, arteriyel oksijen saturasyonu $\geq$ %95 olması, hemoptizi, östrojen kullanımı, geçirilmiş DVT ya da PTE olmaması, tek taraflı bacak şişliği olmaması ve son 4 haftada geçirilmiş cerrahi ya da hastane yatışı gerektiren travma öyküsü olmaması PERC kriterlerini oluşturmaktadır. Hasta bu kriterlerin her biri için karşılanması durumunda “0” puan, karşılanmaması durumunda ise “1” puan alır. Toplam puanı “0” olan hastalarda PTE klinik olasılığı <%1’ dir ve ileri laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerine gerek yoktur(38).

2.1.7 Laboratuvar Tetkikleri ve Görüntüleme Yöntemleri

PTE tanısı koyabilmek için öncelikle hastalıktan kuşulanılması, eşlik eden risk faktörlerinin sorgulanması ve alternatif tanıların dışlanması gereklidir. Kendine özgü klinik ve fizik muayene bulgularının olmayışı tanıyı zorlaştırmaktadır. Akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), biyokimyasal testler ve arter kan gazı (AKG) analizi gibi yöntemlerin klinik değerlendirmeye katkısı olmasına karşın kesin tanı için yeterli değildirler(2).

2.1.7.1 Arter kan gazı:

Akut PTE’li hastalarda hipoksemi ve solunumsal alkaloz sık gözlenir. Ancak solunumsal alkalozun, birçok farklı nedeni olabileceği unutulmamalıdır(39). Hipoksemi mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmalar, arteriyel oksijen saturasyonu %95 üzeri olan hastaların; hipoksemik hastalara oranla daha az mortal seyir gösterdiğini saptamıştır(40).

2.1.7.2 D-Dimer:

D-dimer, endojen fibrinoliz sonucu yıkılan fibrinin, kanda değeri ölçülebilen bir yıkım ürünüdür. Yarılanma ömrü yaklaşık olarak 5 saat olmasına

karşın; VTE hastalarında süregelen fibrinoliz nedeni ile bir hafta kadar serumda yüksek seyreder(41). Kalitatif ve kantitatif ölçüm yöntemleri mevcuttur. Kantitatif ölçümlerin duyarlılığı daha yüksektir. Kantitatif ölçümler için ELISA ve türbidimetrik (Liatest, Mda, Tinaquant, Plus, IL-test) yöntemler kullanılırken, kalitatif ölçümler için (mikrolateks, Redcellaglünitasyon (SimpliRED)) ve klasik lateks aglütinasyon testleri mevcuttur. Bu testler arasında en duyarlı olanlar ELISA ve türbidimetrik testlerdir (%95)(42). Ancak hızlı ve kolay sonuç elde etmek için “LATEKS” tekniği de tercih edilebilmektedir. D-dimer duyarlılığı (sensitivite) yüksek ama; özgüllüğü (spesifite) düşük bir testtir(43). Diğer bir deyişle, negatif prediktif değeri yüksektir. Dolayısıyla, birçok durumda D-dimer düzeyi yükselebileceğinden; yüksek D-Dimer seviyesi, PTE tanısı koymada yetersiz bir parametredir. Buna karşın klinik olasılığı düşük ve orta olan hastalarda, kantitatif yolla, normal D-dimer saptanması, VTE tanısını %95 duyarlılık ile dışlar(44,45). Düşük serum D-dimer düzeyi, PTE açısından yüksek klinik olasılıklı hasta grubunda PTE’yi ekarte ettirmemektedir(2). Bu yüzden PTE tanısında D-Dimer ile birlikte klinik olasılık skorlamaları kombine kullanılmalıdır. Yataklı serviste tedavi gören, ileri yaş, çoklu komorbiditesi olan hastalarda yapılan D-dimer testinin güvenilirliği düşüktür. Buna bağlı olarak kullanımı tavsiye edilmemektedir. D-dimer testinin çeşitli durumlarda yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflikleri görülebilmektedir. Tablo 4.10’da gösterildiği üzere; kanser tanısı konulmuş hastalarda, gebelikte ve enfeksiyon durumlarında yanlış pozitiflikler sıktır. Yaş artışı ile birlikte, D-dimer spesifitesi azalmaktadır. 80 yaş üzerinde, özgüllük %10’ a kadar düşmektedir(46). Bu sebeple yaşlı hastalarda, yaşa bağlı cut-off değerinin hesaplanması tavsiye edilmektedir. Elli yaşına kadar olan hastalarda; cut-off değerinin 500 microgram/L olması tavsiye edilirken, elli yaşından büyük olan hastalarda; $(yaş \times 10)$ microgram/L formülü kullanılarak cut-off değerinin hesaplanması tavsiye edilir(47). Kanserli hastalarda ve gebelerde D-dimer düzeyi yükselebilmektedir. Bu kişilerde D-dimer’in negatif prediktif değeri klinik olarak daha anlamlı olarak kabul edilmektedir.

Tablo 7. D-dimer düzeyini etkileyen durumlar (2)

Yanlış Negatiflik Nedenleri	Yanlış Pozitiflik Nedenleri
• DVT • Küçük pıhtıların varlığı • Pulmoner enfarkt • Warfarin kullanımı • Belirtileri 7 gün ve daha önce başlayan PTE olguları	• Enfeksiyonlar • Gebelik • Malignite • Romatoid Artrit • Travma • Yaş > 70 • Son 7 gün içinde geçirilmiş cerrahi

YEARS klinik karar algoritmasına göre; Wells kriterlerinden seçilmiş üç tanesinden (DVT bulgularının varlığı, hemoptizi veya PTE en olası tanı) herhangi biri yokken D-dimer < 1000 ng/mL ise ya da bu üç Wells kriterlerinden en az bir tanesi varken D-dimer < 500 ng/mL ise PTE ek test yapılmasına gerek olmadan dışlanabilmektedir(48).

2.1.7.3 Kardiyak Troponinler:

Kardiyak kaslara spesifik enzimler kardiyak troponin T ve troponin I'dır. Bu enzimler masif ve submasif olgularda akut sağ ventrikül dilatasyonu ve miyokard hasarlanması sonucu artmaktadır. Masif PTE'de akut sağ ventrikül yetmezliği sonucu gelişir. Buna bağlı sağ ventrikül dilatasyonu sonucu sağ ventrikülün oksijen gereksinimi artar. Sağ ventrikül kaslarında mikroinfarktüsler sağ koroner arter dolaşımının bozulması sonucu oluşur ve bu alanlarda troponin salınımı artar(49). Kardiyak troponin salınması bazı hastalarda 6-12 saat gecikebilir. Miyokard infarktüsünün aksine pulmoner emboliye sekonder yükselen troponin seviyeleri yaklaşık 40 saat sonra normal seviyelerine döner(1). Normotansif hastalarda, negatif kardiyak belirteç (Troponin I < 14) saptanması, hastane içi kötü prognostik olayların gelişmeyeceğini %98 oranında ön görebilmektedir(50). Troponin T'nin yaşa uyarlanmış eşik değerlerinin kullanımı da (< 75 yaş için ≥ 14

pg/mL ve ≥ 75 yaş için ≥ 45 pg/ mL) negatif prediktif değerini arttırmaktadır(51). Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein (H-FABP), rutin kullanıma girmiş olmamakla birlikte yüksek seviyeleri erken miyokard hasarını gösterir. Troponine oranla mortaliteyle ilişkisi daha fazladır(52).

2.1.7.4 Beyin Natriüretik Peptid (BNP):

PTE sonucunda sağ ventrikül kas liflerinde gerilme ve hipoksemi ortaya çıkmaktadır. Bu durum ventrikül hücrelerinden salınan BNP miktarının artmasına neden olmaktadır. Troponin gibi kötü prognoz göstergesidir(53).

2.1.7.5 Diğer Belirteçler:

Laktat, doku hipoksemisi sonucu gelişen; oksijen ihtiyacını gösteren önemli bir biyobelirteçtir. Serum laktat düzeyinin 2mmol/L' den yüksek olması bozulmuş hemodinaminin göstergesidir. Hiperlaktatemi PTE hastalarında kötü prognoz ile ilişkilidir(54). Serum kreatinin düzeylerinde yükselme ve azalmış glomerül filtrasyon hızı, akut PTE' de artmış 30 günlük mortalite ile ilişkilidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda akut böbrek hasarını gösteren; yüksek nötrofil gelatinaz ilişkili lipolin ve sistatin C düzeyinin de prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir(55).

2.1.7.6 Posteroanterior Akciğer Grafisi (PAAG):

Kardiyopulmoner hastalığı olmayan PTE'li hastaların yaklaşık %20 'sinde akciğer grafisi normal olarak saptanmaktadır(33). Akciğer grafisinin normal olması PTE'yi ekarte ettirmemektedir. Grafi, daha çok ayırıcı tanı açısından faydalı bilgi sağlar. Çizgisel atelektaziler, plevral tabanlı opasite görünümü (Hampton hörgücü), diyafragma elevasyonu, plevral sıvı, pulmoner arter genişlemesi, lokal damarlanma azalışı (Westermarck bulgusu), ani damar kesilmesi, kardiyotorasik oranda artma PTE hastalarında saptanabilecek grafi bulgularıdır. (Tablo-8) (1,56).

Tablo 8. Pulmoner tromboemboli hastalarında saptanabilecek akciğer grafisi bulguları(1)

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

2.1.7.7 Elektrokardiyografi (EKG):

PTE hastalarında EKG bulguları, hastalığa özgü değildir ve çoğunlukla KAH, perikardit gibi ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların ayırımında kullanılır. Sinüs taşikardisi ve non-spesifik ST; T dalga negatiflikleri en sık izlenen EKG bulgularıdır.

Yeni gelişen sağ dal bloğu, atriyal aritmiler (örn; atriyal fibrilasyon), bradikardi veya taşikardi , inferior Q dalgası (DII, DIII ve aVF’de), anterior derivasyonlarda ST segment değişiklikleri ve T dalgası inversiyonu, S1Q3T3 paterni, kötü prognoz ile ilişkilendirilen ve temelde sağ ventrikül üzerine binen ekstra yük sonucu gelişebilen bulgulardır(57).

Tablo 9. Pulmoner tromboemboli hastalarında saptanabilecek EKG bulguları(1)

• Sinüs taşikardisi • Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3) • DIII ve aVF’de Q dalgası • V1’de QR • Sağ aks sapması	Sağ ventrikül yüklenme bulguları: V1-V3 ya da V4’e kadar T dalgasında negatifleşme, • V5’de S dalgası, • Sağ dal bloğu, • V4-6’da ST çökmesi, • V1, aVR ve DIII’de ST yükselmesi
---	--

2.1.7.8 Ventilasyon/Perfüzyon (V/P) Sintigrafisi:

Çok dedektörlü, bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) sonrası daha az tercih edilmeye başlanan V/P sintigrafisi, günümüzde, BT anjiyografi olmayan merkezlerde; yüksek klinik olasılıklı olguda, nondiagnostik BTPA sonucu nedeniyle; renal fonksiyon bozukluğu olan veya kontrast madde alerjisi olan hastalarda alternatif tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır(1). Ayrıca meme dokusunun radyasyon maruziyeti (BT’de> 50 mGy/ sintigrafide 0.28-0.9 mGy) göz önüne alındığında; gebelerde ve düşük klinik olasılık öngörülen, PAAG olağan, genç kadın hastalarda perfüzyon sintigrafisi, BTPA’nın önüne geçmektedir(2). Perfüzyon sintigrafisi; radyonüklid işaretli partiküller ile akciğer kılcallarının mikroembolize edilmesi temeline dayanmaktadır. Bu amaçla verilen teknesyum-99 (Tc-99m) ile işaretlenmiş olan albümin makroagregatlar(10-70 mikron), pulmoner dolaşımdaki yaklaşık 35 mikron çaplı prekapiller ve 7-10 mikron çaplı kapiller damarlarda mikroembolizasyonlar oluştururlar. Görüntü, gama kameralarca farklı açılardan kayıt edilir ve incelenir. Emboli ile tıkanmış olan pulmoner arterin suladığı kılcal damar yataklarına bu parçacıklar ulaşamaz ve bu alanlar patolojik olarak gözlenir(58).

PTE tanısında, perfüzyon sintigrafisinin duyarlılığı yüksektir ama özgüllüğü düşüktür(59). Normal perfüzyon sintigrafi sonucu ile ek tetkik yapılmaksızın emboli tanısı ekarte edilebilir(1). Buna karşın; amfizem, bronşektazi,

plevral efüzyon, atelektazi, pnömotoraks, akciğer absesi, pnömoni, bronş obstrüksiyonu(malignite, yabancı cisim...) gibi birçok durumda da perfüzyon defektleri saptanabilir. Perfüzyon sintigrafisine ventilasyon çalışması kombine edilerek bu gibi durumların dışlanması yani PTE özelinde özgüllüğün artırılması hedeflenir. Ventilasyon sintigrafisi, işaretlenmiş moleküllerin (xenon-133 gazı, krypton-81 gazı, teknesyum-99m etiketli aerosol veya mikropartiküller) hastaya solutulması ile uygulanır(58). Ventilasyon sintigrafisinin yapılamadığı durumlarda, perfüzyon sintigrafisi PAAG ile değerlendirilebilir. Bu amaçla PISA-PED kriterleri tanımlanmıştır(60). V/P sintigrafisi sonuçlarını değerlendirmek için geliştirilen kriterler içinde en güncel ve kullanımda olanı, 2019'da yayımlanmış olan Avrupa Nükleer Tıp Rehberi'nin kriterleridir(61).

Tablo 10. “TheEuropeanAssociation of NuclearMedicine (EANM)” rehberi 2019(61)

Pulmoner tromboembolizm var	Pulmoner tromboembolizm yok	Pulmoner tromboembolizm için tanısız olmayan
Pulmoner vasküler anatomi ile uyumlu olarak en az bir segment veya iki alt segmentin V/P uyumsuzluğu (akciğer periferinde kama şeklinde defektler)	- Akciğerlerin anatomik sınırları ile uyumlu normal perfüzyon paterni - Herhangi bir boyut, şekil veya sayıdaki eşleşen veya tersine çevrilmiş V/P defektleri - Bir lob, segment veya subsegment paternini takip etmeyen uyumsuzluk	Spesifik hastalıklara özgü olmayan yaygın V/P anormallikler

PTE için tanısal olmayan sintigrafi sonucu ne emboliyi ekarte edebilir, ne de tanı koydurabilir. İleri tetkik gerektirir.(62)

Çalışmalar, PTE düşünülen hastalarda, normal sintigrafik sonuçların saptanması halinde, 3 aylık PTE riskinin <%1 olduğunu göstermektedir. Klinik olasılık ile birlikte değerlendirme önerilir; klinik olasılık düşük ve orta ise normal raporlanan perfüzyon sintigrafisi emboli tanısını ekarte etmek için yeterli kabul edilebilir (%95-98 dışlar.)(61,63). Ancak; PTE şüpheli vakalarda çekilen V/P sintigrafisinin oldukça az bir kısmı (yaklaşık %25'i) normal perfüzyon olarak sonuç almıştır(64). Pulmoner anjiyografi ile karşılaştırmalı çalışmalarda yüksek olasılıklı V/P sintigrafisinin pozitif prediktif değeri yaklaşık %85 olarak saptanmıştır(59).

V/P sintigrafisinin segmental ve subsegmental embolileri tanımadaki etkinliği BTPA'ya göre düşüktür. Bunun nedeni parsiyel oklüzyonlarda kan akımının devam etmesi ve bu nedenle sintigrafik patolojik bulguların oluşamaması olarak açıklanmaktadır. Yine benzer sebeple; PTE sonrası endojen trombolitik aktivite etkisiyle, hızla reperfüzyon meydana gelir. Bu nedenle sintigrafi mümkünse ilk 24 saat içinde çekilmelidir(62).

PTE açısından, yüksek olasılıklı sintigrafik bulgular tespit edilen hastada; eskiden geçirilmiş PTE öyküsü varsa veya eski sintigrafi bulguları benzer ise ya da klinik olarak düşük emboli olasılığı varsa V/Q sintigrafisi tanı koydurucu değildir. Alternatif bir görüntüleme yöntemine (BTPA) başvurulmalıdır(65).

2.1.7.9 Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi(BTPA):

Çok dedektörlü BTPA pulmoner arterlerin subsegmental seviyeye kadar uygun şekilde görüntülenmesini sağlayabilen, PTE kuşkusu bulunan hastalarda öncelikle tercih edilen görüntüleme yöntemidir(1). BTPA'da vasküler yapıda obstruksiyona neden olan pıhtının direkt olarak izlenmesi veya pulmoner arter dalının kesintiye uğraması yani devamlılığının görülmemesi gereklidir. PIOPED (Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis) II çalışmasında, BTPA'nın (standart 4 dedektörlü BT) pulmoner emboli tanısında, duyarlılığı %83;

özgüllüğü %96 bulunmuştur(66). Olağan izlenen BTPA sonucu, düşük klinik olasılıkta %96; orta klinik olasılıkta %89 duyarlılık ile emboli tanısını tek başına ekarte edebilir. Buna karşın klinik olasılık yüksek ise BTPA'nın negatif prediktif değeri %60 seviyesine geriler. Bu durumda ek testlerin yapılması gerekli gözükmetedir(2). Klinik olasılık arttıkça BTPA'nın pozitif prediktif değeri de artar. Yüksek ve orta klinik olasılığı olan hastalarda oldukça yüksek (sırasıyla %96; %92), klinik olasılığı düşük olan hastalarda çok daha düşük bulunmuştur (%58). Santral ve lobar trombüsler %97; segmenter trombüsler %68; subsegmenter trombüsler %25 oranında görülebilmektedir. Dedektör sayısı arttıkça periferik trombüslerin tanı oranı artar(67). BTPA; daha duyarlı oluşu, periferik embolileri direkt ve daha net gösterebilmesi ve buna ek olarak akciğer parankimini, mediastinal yapıları, göğüs duvarını da inceleme imkanı vermesi ile günümüzde, sintigrafinin önüne geçmiştir(66–68).

2.1.7.10 Pulmoner Anjiyografi:

Uzun zamandır, pulmoner anjiyografi, PTE tanısında altın standart tetkik olarak kabul edilmesine rağmen; daha az invaziv ve daha ucuz bir girişim olan çok dedektörlü BTPA ile tanı oranlarının benzer olması sebebiyle, günümüzde oldukça nadiren uygulanan bir yöntem haline gelmiştir(69). Pulmoner anjiyografide; dolma defekti ve/veya pulmoner arter dalında kesilme görülmesi PTE lehinde değerlendirilen iki bulgudur. Riskli bir işlemdir ve tecrübe gerektirir. Çalışmalar; işleme bağlı mortalitenin %0,5, ölümcül olmayan major komplikasyonun %1, minör komplikasyonun ise %5 oranında izlendiğini göstermiştir. İşlem sırasında gelişen solunum yetmezliği başlıca mortalite sebebidir(70).

2.1.7.11 Ekokardiyografi (EKO):

Ekokardiyografinin; pulmonertromboemboli tanısındaki negatif prediktif değeri, çalışmalar arası farklılıklar göstermekle birlikte, %40-50 arasındadır. PTE tanısı alan hastaların da minimum %25'lik bölümünde sağ ventrikül dilatasyonunun gözlemlenebilmesi ve bu bulguların kapak patolojileri, kardiyak yetmezlik ve solunumsal hastalıklara bağlı görülebileceği de göz önüne alındığında,

ekokardiyografinin, tek başına, PTE tanısında ne duyarlı ne de özgöl; subjektif verilere dayanan bir test olduğu görölmektedir. İşlemin duyarlılığı, uygulayıcının tecrübesi ve hastanın geçmiş kardiyak hastalık yüküne göre değışkenlik gösterir. Hastanın geçmiş ekokardiyografi sonuçlarının bilinmesi bu nedenle önem taşımaktadır(71–75).

Pulmoner ejeksiyonun akselerasyon zamanının 60 ms'den az olması ile zirve sistolik triküspit kapak gradiyentinin 60 mmHg'dan az olmasının kombinasyonu ("60/60" belirtisi) ve sağ ventriköl serbest duvar kontraktilitesinin, sağ ventriköl apeks kontraktilitesine kıyasla azalmış olması (McConnell işareti), PTE açısından daha spesifik bulgular olarak tanımlanmışlardır. Ancak bu bulgular PTE tanılı hastaların yalnızca % 12-20'lik kısmında görölmektedir(1,72,76).

Sağ ventriköl dilatasyonu, septal duvarda sola deviasyon ve paradoksal hareket, sağ ventrikölde orta veya ağır hipokinezi, D bulgusu (interventrüküler septumun düzleşmesi sonucu sol ventrikölün "D" harfi şeklini alması), Triküspit halkasal düzlem sistolik eksürsasyonu (TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion) azalması (apikal dört boşluk görüntülenirken triküspit kapağın dış anölüsü longitudinal düzlem üzerinde m-modda normalde her sistolde 17 mm den fazla yer değıştirir, azalması sağ ventriköl disfonksiyonu göstergesidir.), sağ atriyumda mobil trombüs varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale ve mortalite üzerine bağımsız bir risk faktörü olması ile dikkat çeken; end diyastolik sağ ventriköl/sol ventriköl oranının ≥ 0.9 bulgusu, PTE olgularında gözlemlenebilen EKO bulgularıdır. Bu bulgular hastalığın ağırlığını gösterir ve masif-submasif hasta gruplarında izlenir(77–80).

PTE hastalarında oluşabilecek sağ ventriköl disfonksiyonunun tespit edilmesinde ve masif PTE ile karışabilen; akut kapak disfonksiyonu, miyokard infarktüsü, perikard tamponadı, aort diseksiyonu, kardiyojenik şok gibi diğerk yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde, EKO önemli bir rol oynamaktadır(1,81).

BTPA çekilemeyen, hipotansiyon veya şok tablosunda başvuran, PTE şüphesi yüksek olan hastalarda; sağ ventriköl disfonksiyonu ile ilgili

ekokardiyografik bulguların gözlenmemesi halinde PTE tanısını dışlanabilir. Diğer yandan bu hasta grubunda, sağ ventrikül işlev bozukluğu tespit edilmesi halinde, PTE tanısına yaklaşılmalı ve acil reperfüzyon (trombolitik tedavi) düşünülmelidir(82).

Transözefageal ekokardiyografi(TÖE); sağ kalp içerisindeki ve özellikle sol pulmoner arter proksimalindeki trombüslerin tespit edilmesinde transtorasik ekokardiyografiye(TTE) göre daha üstündür. Hemodinamik olarak unstabil hastalarda bilateral santral pulmoner arterlerde transözefageal ekokardiyografi ile multiple emboliler görülebilmektedir. Akut PTE'li hastaların %4-18'inde transtorasik ekokardiyografi ile sağ kalpte trombüs saptanabildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu durumda, ek tetkike gerek olmadan, direkt olarak antikoagülan tedavi başlanabilmektedir(79,83,84).

2.1.7.12 Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi :

KDU(kompresyon doppler ultrasonografi), günümüzde alt ekstremitte trombüslerinin tanısını koymada en sık kullanılan yöntemdir. Tromboze olan venin yetersiz komprese oluşu, KDU ile DVT tanısı koymada doğruluğu kanıtlanmış tek tanısal kriterdir(85). Kontrast madde gerektirmemesi, yatakbaşı uygulanabilmesi ve radyasyon yaymaması nedeni ile gebelerde, BTPA çekilmesi mümkün olmayan durumlarda ve böbrek hastalığı olanlarda dahi güvenle kullanılabilen, noninvaziv bir tetkiktir(1).

PTE tanısı doğrulanmış hastaların yaklaşık %70'lik kısmında DVT gösterilebilmiştir(86). İatrojenik nedenler (Üst ekstremitteye uygulanan venöz kateterizasyon vb.) hariç çok büyük oranda alt ekstremitte venlerinden köken almaktadırlar(1). DVT tanısında, altın standart tetkik olarak kabul edilen venografi kullanılarak yapılmış olan çalışmalar göstermiştir ki: DVT'lerin %20 si distal, %60'ı proksimal venlerden kaynaklanır ve bu hastaların yarısı asemptomatiktir(42).

KDU, proksimal ve semptomatik DVT' de duyarlılığı %90, özgüllüğü ise %95'tir(87). DVT semptom ve bulguları olan hastalarda pozitif proksimal KDU

olasılığı; asemptomatik olanlara göre daha yüksektir. KDU, PTE tanılı hastaların %30-50'sinde DVT' yi gösterebilmektedir(87,88). Pozitif proksimal KDU sonucu; PTE tanısı için yüksek pozitif prediktif değere sahiptir ve antikoagulan tedavi endikasyonudur. Yapılan metaanalizlerde düşük duyarlılık (%41), yüksek özgüllüğe (%96) sahip olduğu gösterilmiştir(89).

Hemodinamisi stabil olmayan, PTE şüpheli olgularda; KDU ve EKO kombinasyonu tanısal özgüllüğü artırmakta iken; negatif EKO ve KDU bulgularının da negatif prediktif değerinin oldukça yüksek (%96) olduğu gösterilmiştir(90).

PTE'den şüphe edilen ancak ultrasonografisi tanısal olmayan hastalarda ise, tanı şansını artırmak için (distalde oluşan trombüs zamanla proksimale ilerleyeceğinden) seri ultrasonografik izlem (7 ve 14. günler) önerilmektedir(1,91).

Rezidüel DVT, nüks PTE gelişimi açısından önem arz eder. Bu nedenle KDU ile rezidüel trombüs araştırılması sekonder profilaksi süresinin belirlenmesi ve sonlandırılması açısından önerilmektedir(1).

2.1.7.13 Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA):

Manyetik rezonans görüntüleme tekniği, pulmoner arterler içinde trombüsün doğrudan ve kısa sürede görüntülenmesini sağlar. Gadolinum kullanılarak anjiyografik görüntüleme elde edilebilir. Bu teknik renal bozukluğu veya kontrast maddeye karşı allerji öyküsü olan hastalarda, diğer tekniklerle görüntülemenin güç olduğu pelvis içi damarlardaki ve vena kava inferioradaki trombüslerin saptanmasında, iyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeni ile gebelerde kullanılabilir(1). Ancak hareket artefaktlarının yarattığı görüntüleme sorunları nedeniyle spiral BT'den daha az kullanılır. Subsegmental pulmoner arterleri göstermede etkinliği düşüktür. PIOPED III çalışmasında MRG'nin %25 oranında teknik olarak yetersiz olduğu saptanmıştır(92).

2.1.8 Tanısal Yaklaşım

Akut pulmoner tromboembolizm kliniği şok tablosundan asemptomatik kliniğe kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir. Hastanın kliniğine göre tedavi algoritması belirlenmelidir. Bunun için risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Hastalar risk değerlendirmesi sonucunda temel olarak 3 gruba ayrılırlar. Masif (yüksek riskli), submasif (orta riskli) ve nonmasif (düşük riskli) olarak 3 grup mevcuttur. Bu grupların embolinin anatomik ağırlığı ile ilgili değil hastanın kliniği ile ilgili olduğu unutulmamalıdır. Risk değerlendirilirken ilk aşamayı hemodinamik durum değerlendirmesi oluşturur.

Tablo 11. Pulmoner tromboembolizmde hemodinamik instabilite tanımı(1)

Kardiyak arrest Kardiyopulmoner resüsitasyon gereksinimi	Obstrüktif şok • Akciğerlerin anatomik sınırları ile uyumlu normal perfüzyon paterni • Herhangi bir boyut, şekil veya sayıdaki eşleşen veya tersine çevrilmiş V/P defektleri • Bir lob, segment veya subsegment paternini takip etmeyen uyumsuzluk	Persistan hipotansiyon Spesifik hastalıklara özgü olmayan yaygın V/P anormallikler
--	---	--

2.1.9 Prognostik Değerlendirme

2.1.9.1 Yüksek Riskli Hastaların Belirlenmesi:

Masif PTE’de hipotansiyon, akut sağ kalp yetmezliğinin neden olduğu kardiyovasküler kollapsın en önemli bulgusudur. Hipotansiyon ve şok direkt olarak

erken mortalite ile ilişkilidir(1). Erkenden reperfüzyon tedavisi başlanmalıdır. Hipotansif hastalarda erken hastane içi mortalite %15 oranında görülebilmektedir(93).

2.1.9.2 Stabil Olgularda Prognoz Tayini:

Hastanın PTE tanısı almadan önceki ek hastalıkları ve kardiyak rezervi prognosta etkili faktörlerdir. Prognoz üzerine en etkili faktör ise akut sağ ventrikül yetmezliğidir(2). Hemodinamisi stabil hastalarda prognostik tayin ederken kullanılan parametreler tabloda özetlenmiştir.

Tablo 12. Stabil pulmoner tromboembolizm olgularında kullanılan prognostik faktörler(2)

Klinik parametreler	Sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri	Trombotik yük belirteçleri	Miyokard hasar belirteçleri
• PESI skoru • Basitleştirilmiş PESI skoru	• Transtorasik ekokardiyografi • BT anjiyografi • BNP, Pro-BNP	• Rezidüel DVT • D-dimer	• cTnI veya cTnT • hsTnT • H-FABP

PESI: Pulmoner embolizm şiddet indeksi, BT: Bilgisayarlı tomografi, BNP ve Pro-BNP: Beyin natriüretik peptidler, DVT: Derin ven trombozu, cTnI: Kardiyak troponin I, cTnT: Kardiyak troponin T, hsTnT: Yüksek duyarlılık troponin, H-FABP: Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein.

2.1.9.2.1 Düşük riskli hastalar:

Erken mortalite riski %1'in altında olan bu gruptaki hastalar, hastaneden erken taburcu edilebilirler. Hatta direkt ayaktan tedavi ve takip düşünülebilir. Prognostik değerlendirilirken kullanılan klinik skorlama sistemlerinden en güncel ve pratikte kullanılanı pulmoner emboli ağırlık indeksi (PESI)'dir(1).

Sınıf 1’de erken mortalite %0.7, sınıf 2’de ise %1.2 oranında görülebilmektedir. Bu iki sınıf düşük risk grubunda değerlendirilir. Yüksek risk grubunu oluşturan sınıf 3-5’in erken mortalite oranları sırasıyla %4.8 %13.6 %25 olarak bildirilmiştir(94). PESI ve onun basitleştirilmiş, daha az parametre içeren versiyonu sPESI’nin aynı etkinlikte oldukları saptanmıştır(95). sPESI=0 erken mortalite açısından düşük riske; 1 veya üzeri olması yüksek riske karşılık gelmektedir.

2.1.9.2.2 Orta Riskli Hastalar:

Normotansif olmalarına karşın PESI skoru yüksek olan bu grupta mortalite oranları %5 ile %15 arasında değişmektedir. Submasif olarak da adlandırılan bu grup da reperfüzyon tedavisi düşünülebilecek daha yüksek risk taşıyanların belirlenebilmesi amacı ile iki alt gruba ayrılmışlardır(2). Bu amaçla değerlendirilmesi gerekli parametreler:

- Sağ Ventrikül Disfonksiyonu: Sağ ventrikül dilatasyonu, septal duvarda sola deviasyon ve paradoksal hareket, sağ ventrikülde orta veya ağır hipokinezi, D bulgusu, Triküspit halkasal düzlem sistolik eksürsasyonu (TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion) azalması, “60/60” belirtisi, McConnell işareti, pulmoner hipertansiyon varlığı EKO ile end diastolik sağ ventrikül/sol ventrikül oranının ≥ 0.9 bulgusu hem EKO hem BTPA ile tespit edilebilen sağ kalp yetersizliği ile ilişkili bulgulardır(76,77,79,83).

Tablo 13. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık indeksi (PESI)(1)		
Değişken	Orijinal PESI	Basitleştirilmiş PESI
Yaş > 80 yıl	Yaş/yıl	1
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser varlığı	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1*
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10	
Kalp hızı ≥ 110 /dakika	+20	1
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg	+30	1
Solunum hızı ≥ 30 /dakika	+20	
Vücut ısı < 36°C	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
SpO ₂ < %90	+20	1
* Kronik kardiyovasküler veya pulmoner hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)		
	PESI Düşük risk Sınıf I: ≤ 65 Sınıf II: 66-85 Yüksek risk Sınıf III: 86-105 Sınıf IV: 106-125 Sınıf V: > 125	sPESI Düşük risk: 0 Yüksek risk: ≥ 1

- Kardiyak Enzimler:Kardiyak kaslara spesifik enzimler kardiyak troponin T ve troponin I'dır. Bu enzimler masif ve submasif olgularda akut sağ ventrikül dilatasyonu ve miyokard hasarlanması sonucu artmaktadır. PTE sonucunda sağ ventrikül kas liflerinde gerilme ve hipoksemi ortaya çıkmaktadır. Bu durum ventrikül hücrelerinden salınan BNP miktarının artmasına neden olmaktadır. Troponin gibi kötü prognoz göstergesidir. H-FABP ise Rutin kullanıma girmiş olmamakla birlikte yüksek seviyeleri erken miyokard hasarını gösterir. Troponine oranla mortaliteyle ilişkisi daha fazladır(49–52).

Tablo 14. Akut pulmoner tromboemboli olgularında erken mortalite riskine göre sınıflama (1)				
Hemodinamik instabilite	PTE şiddetinin klinik parametreleri/ komorbidite: PESI sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1	TTE veya BT anjiyoda sağ ventrikül işlev bozukluğu	Artmış kardiyak troponin seviyeleri	30 Günlük Mortalite Riski
+	(+)	+	(+)	Yüksek
-	+	+	+	Orta-Yüksek
-		Birisi (+) veya ikisi de (-)		Orta-Düşük
-	-	-	Değerlendirme gerekmez İstenmiş ise negatif olmalı	Düşük
PTE: Pulmoner tromboembolizm, PESI: Pulmoner embolizm şiddet indeksi, sPESI: Basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi, TTE: Transtorasik ekokardiyografi, BT: Bilgisayarlı tomografi.				

2.1.9.3 Riske Göre Tanı Yaklaşımı ve Stratejileri:

Klinik olasılık belirlendikten sonra kullanılan tanı stratejisi noninvaziv tanı stratejisidir. Bu amaçla: D-dimer, kardiyak biyobelirteçler, multidedektörlü BTPA,

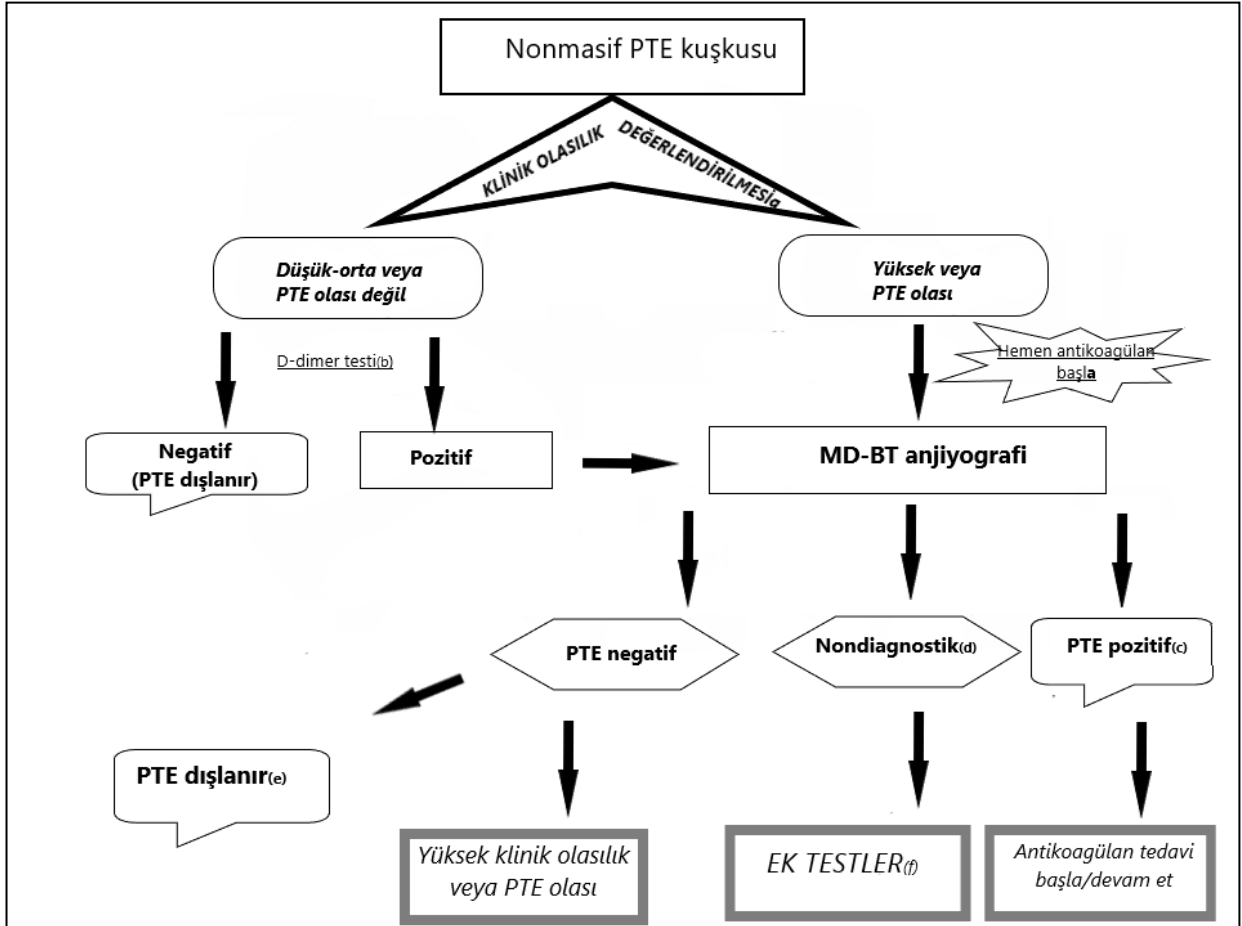
ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisi, ekokardiyografi ve alt ekstremité kompresyon Doppler ultrasonografisi (KDU) gibi yöntemlerin çeşitli kombinasyonları kullanılır(2,96).

2.1.9.3.1 Hemodinamisi stabil PTE kuşkuu hastalar:

Yüksek duyarlılıklı yöntemlerce (elisa, vidas, turbidimetrik) ölçülen D-Dimer'in negatif bulunması halinde Wells skorlaması düşük ve orta klinik olasılıklı hastalar; diğer yöntemlerce (latex ,simpli-RED) ölçülen D-Dimer negatifliği ile ise sadece düşük klinik olasılıklı hastalarda PTE tanısı ek test yapılmaksızın ekarte edilebilir. Bu şekilde tedavi başlanmadan izlenen olgularda pulmoner tromboemboli insidansı %1'in altında saptanmıştır(2,42,97,98).

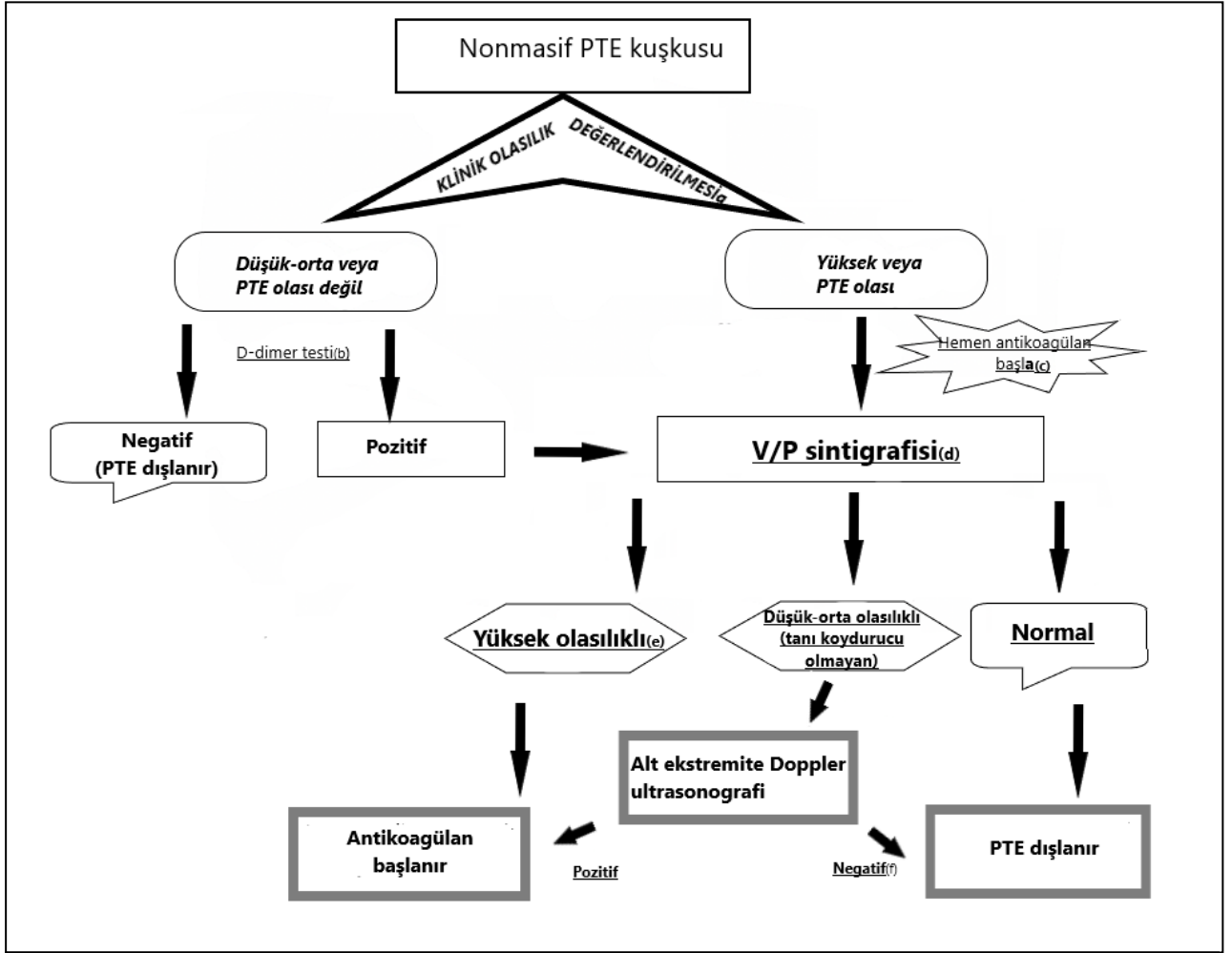
D-dimer sonucu pozitif saptanan veya klinik skorlamanın yüksek olduğu olgularda BTPA çekilmesi önerilir. Kontraendike bir durum yok ise tanı dışlanana kadar antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Yüksek klinik olasılıklı ve negatif BTPA sonucuna sahip olgular tartışmalıdır. (takipte 3 aylık tromboembolik olay riski bu az sayıdaki vakada düşük oranda izlenilmiş.) Diğer tetkikler ile tanıyı doğrulama yoluna gidilebilir(1,66,99).

Genç kadınlarda, meme dokusunu korumak için veya kontrastlı BTPA'ya kontraendikasyon varlığı durumlarında, V/P sintigrafisi çekilmesi önerilmektedir. V/P sintigrafisi pozitif sonuçlanırsa; yüksek ve orta klinik olasılıklı hastalarda büyük oranda tanı koydurucudur. Sonuçların nondiagnostik olduğu ve düşük klinik olasılıklı saptanan olgularda alt ekstremité KDU incelemesinde tromboz saptanmaz ise hastalık güvenle dışlanabilir(71,100).



a Klinik olasılık değerlendirmesi için üç seviyeli şema (düşük, orta, yüksek olasılıklı) veya iki seviyeli şema (PTE olası değil, PTE olası) kullanılabilir. b Yüksek duyarlıklı testler (ELISA gibi) önerilir. Klinik olasılık düşük veya “PTE olası değil” ise orta duyarlıklı testler (Latex, simpli-RED gibi) de kullanılabilir. c Multidetektör (MD)-BT anjiyografide segmenter veya daha proksimal düzeyde PTE saptanması. d Teknik açıdan yetersizlik ya da radyoloğun kararsız kalması. e Klinik olasılık yüksek veya PTE olası bulunduğu anda başlanmış olan antikoagülan tedaviyi kesme kararı için ek testlere başvurulabilir (Öneri, bu hastalarda 3 aylık tromboemboli riskinin düşük bulunması nedeniyle tartışmalıdır). f V/P sintigrafisi, alt ekstremité KDU, seri Doppler ultrasonografi, pulmoner anjiyografi.

Şekil 2. Hemodinamisi stabil pulmoner tromboembolizm (PTE) kuşkulu hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) öncelikli tanı ve tedavi yaklaşımı.(4)

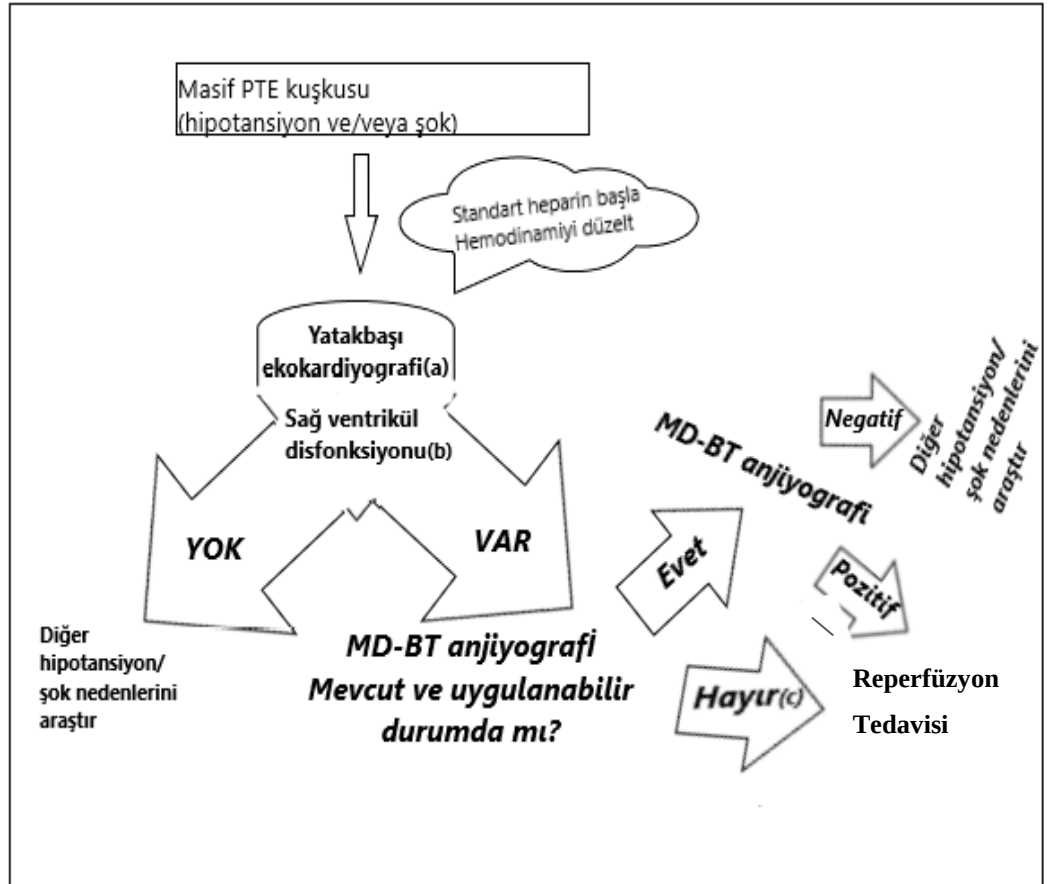


a Klinik olasılık değerlendirmesi için üç seviyeli şema(düşük, orta, yüksek olasılıklı) veya iki seviyeli şema (PTE olası değil, PTE olası) kullanılabilir. b Yüksek duyarlılık testler (ELISA gibi) önerilir. Klinik olasılık düşük veya “PTE olası değil” ise orta duyarlılık testler (Latex, simpli-RED gibi) de kullanılabilir. c Sintigrafi normal sonuçlarırsa antikoagülan kesilir, yüksek olasılıklı ise antikoagülana devam edilir. d Akciğer grafisi normal ise tek başına perfüzyon sintigrafisi çekilebilir.. e Yüksek olasılıklı V/P sintigrafisi sonucu, eğer hastada önceden geçirilmiş PTE öyküsü yoksa tanı koydurucudur. f Yüksek klinik olasılıklı bir hastada; düşük/orta olasılıklı V/P sintigrafisi varlığında Doppler ultrasonografi negatif bulunsu bile bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi

Şekil 3. Hemodinamisi stabil pulmoner tromboembolizm (PTE) kuşkulu hastalarda ventilasyon/perfüzyon (V/P) öncelikli tanı ve tedavi yaklaşımı(4).

2.1.9.3.2 Hemodinamisi bozulmuş PTE kuşkulu hastalar:

Hemodinamisi unstabil, pulmoner tromboemboli şüphesi olan hastaların, hem sağ ventrikül disfonksiyonunun tanımlanması hem de bu tabloya neden olacak ayırıcı tanıların dışlanması açısından, yatak başı ekoyla değerlendirilmeleri önerilir. İntrakardiyak ve ana pulmoner arterlerle ilişkili trombüsleri daha iyi gösterebilmesi nedeniyle TÖE tercih edilebilir. Hipoksemik hastalarda dikkatli olunmalıdır. Sağ ventrikül disfonksiyonu EKO ile saptanan ve alt ekstremitte KDU pozitif olan olgularda; akciğer görüntülemesi olmadan, bir kontrendikasyon yok ise direkt olarak reperfüzyon tedavisi başlanabilir(78,79).

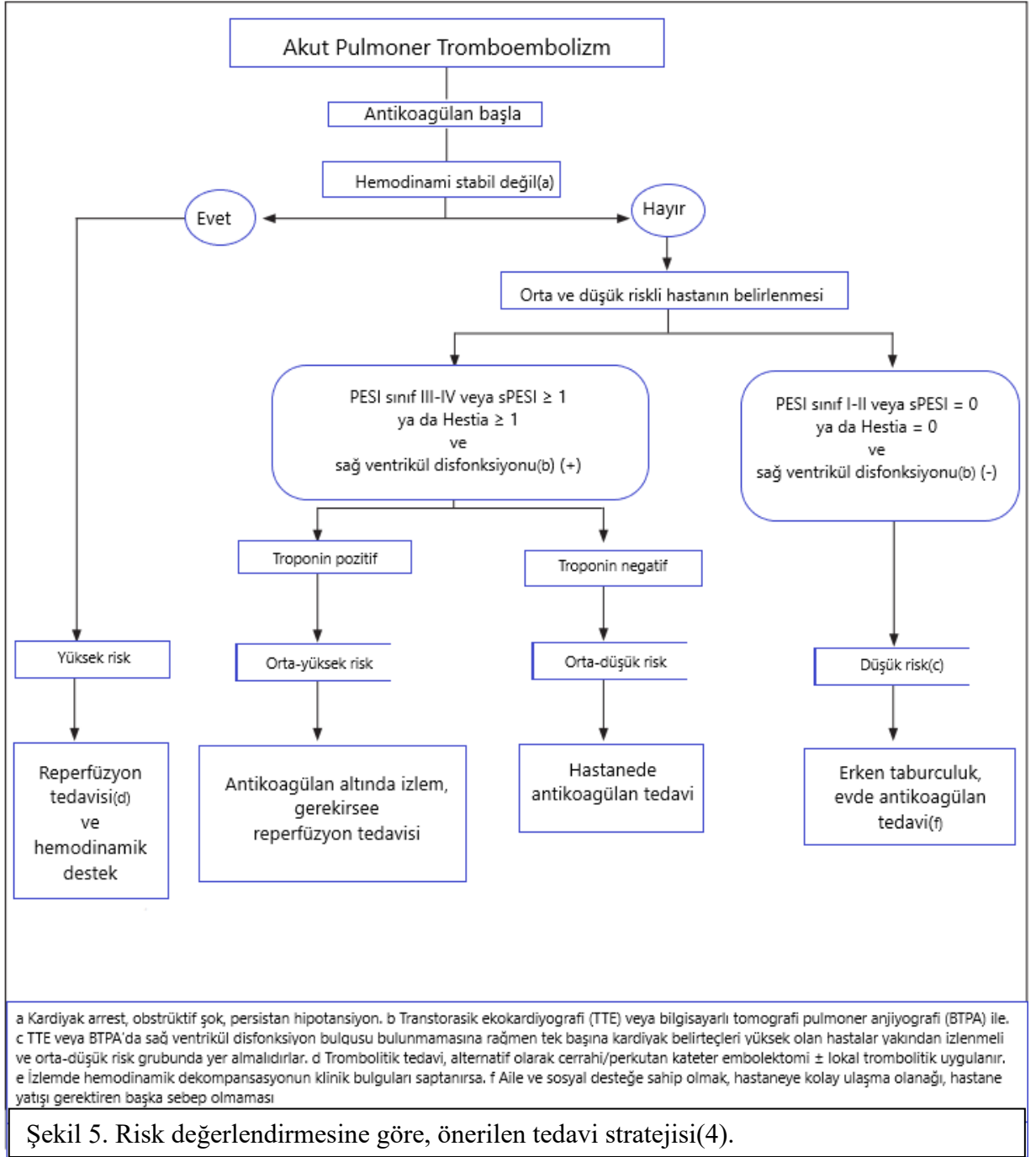


a Transtorasik ekokardiyografi. b Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan ve hemodinamisi stabil olmayan hastalarda olanak varsa yatakbaşı TÖE ve venöz KDU yapılabilir. TÖE, pulmoner arter ve ana dallarında emboliyi gösterebilir, bilateral KDU DVT'yi doğrulayabilir. c Ciddi hemodinami bozukluğu gösteren kritik hastalarda yatakbaşı sağ ventrikül disfonksiyonu gösterildikten sonra acil reperfüzyon tedavisine başlanması önerilir. d Trombolitik tedavi, embolektomi, perkutan kateter teknikleri ± düşük doz lokal trombolitik.

Şekil 4. Hemodinamisi bozulmuş pulmoner tromboembolizm (PTE) kuşkulu hastalarda tanı ve tedavi yaklaşımı

PTE şüphesi yüksek olan; kanama açısından düşük riskli öngörülen hastalarda, test sonuçları beklenmeksizin antikoagülan tedaviye başlanmalıdır(2). Masif PTE düşünülüyorsa standart heparin (SH veya anfraksiyone heparin) tercih edilmelidir(101). Tanı kesinleştikten sonra, ilk 24 saat içinde, oral antikoagülan eklenmelidir. En az beş gün heparin tedavisine (DMAH veya SH) devam edilmelidir. İlk iki gün 10 mg varfarin verilmesi halinde “international normalized ratio (INR) daha çabuk istenilen düzeye çıkabilir, bu sayede hastane yatış süresi kısalabilir. Kanama riski yüksek ve ileri yaş hastalarda (75 ve üzeri) tedaviye 5mg ile başlanması önerilmektedir(101). Ardışık iki gün INR: 2-3 aralığında saptanması halinde heparin kesilir ve oral antikoagülan ile en az üç ay devam edilir. ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır(1).

30 günlük mortalite riski orta ve düşük olan hastalarda tedaviye doğrudan etkili oral antikoagülan (DOAK)’lar ile başlanabilir(1). Beş günlük DMAH ve takiben oral K vitamini antagonisti uygulaması ile DOAK’lar ile yapılan tedavilerin en az heparin/oral K vitamini antagonisti tedavisi kadar etkili olduğu, majör kanama yönünden ise daha güvenli olduğu saptanmıştır(102,103). Antikoagülan tedaviye kontrendikasyon varsa, vena kava inferiyora filtre takılması önerilir(1).



30 günlük mortalite açısından düşük riskli olgular ayaktan tedavi edilebilir. Ayaktan tedavi edilebilecek olgular; hemodinamik olarak stabil, PESI sınıf I ve sınıf II, sPESI 0 ve HESTIA dışlama kriterlerinin biri bile pozitif olmayan olgulardır(2).

Tablo 15. Hestia dışlama kriterleri(104)
• Stabil olmayan hemodinami (sistolik TA < 100 mmHg, NDS > 100/dakika) • Trombolitik veya embolektomi gereksinimi • Aktif kanama veya yüksek kanama riski • 24 saatten fazla oksijen gereksinimi (SaO₂ > %90 için) • Antikoagülan tedavi sırasında PTE tanısı konulması • Ağrı için intravenöz tedavi gereksinimi (> 24 saat) • Hastane tedavisi için medikal ve sosyal nedenlerin varlığı • Kreatinin klirensi < 30 mL/dakika • Ciddi karaciğer yetersizliği • Gebelik • HİT öyküsü
HİT: Heparine bağlı trombositopeni, NDS: Dakika nabız sayısı, TA: Tansiyon arteriyel.

2.1.10 TEDAVİ YÖNTEMLERİ

2.1.10.1 Hemodinamik ve Solunumsal Destek Tedavisi

Hipoksemi kötü prognoz göstergesidir. Saturasyon>90 üzerinde olacak şekilde oksijen desteği verilmelidir. Klasik oksijen tedavisine yanıt vermeyen olgular yüksek akımlı oksijen tedavisi ve mekanik ventilasyon açısından değerlendirilmelidir(105). PEEP (Positive end-expiratory pressure) intratorasik basıncı arttırarak kardiyak debinin daha da azalmasına neden olabilir. Dikkatli olunmalıdır. Mekanik ventilasyon kaçınılmaz ise plato basıncı 30mmHg'dan daha az ve ideal kiloya göre 6 ml/kg şeklinde düşük volüm ve basınç hedeflenmelidir(1). Pulmoner tromboemboli tanılı hastalarda sıvı tedavisi dikkatli uygulanmalıdır. Hidrasyona rağmen hipotansif seyreden olgular düşük doz vazopressör desteği açısından değerlendirilmelidir. Düşük dozlarda noradrenalin pulmoner vasküler direnç artışına neden olmadan koroner kan akışını arttırır(106). Yoğun sıvı tedavisinde ısrarcı olmamak gerekir. Artan volüm yükü, Sağ ventrikül disfonksiyon bulgularını kötüleştirebilir(107). Yüksek riskli emboli olguları persistan hipotaniyon, şok ve kardiyak arrest durumlarında veno-arteriyel ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) açısından değerlendirilmelidir. ECMO, katater veya cerrahi embolektomiye zaman kazanma aşamasında düşünülmelidir(108).

2.1.10.2 Antikoagülan Tedavi

PTE hastalarında erken mortalite ve nüksün önlenmesi amacıyla en az 3 ay süre ile antikoagülan tedavi önerilir. İlk başlarda hızlı antikoagülasyon için parenteral antikoagülasyon (unfraksiyone heparin (UFH;SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya fondaparinux) olarak uygulanmalıdır.

Standart heparin: antitrombine bağlanarak faktör Xa'yı inaktive ederek antikoagülan etki gösterir. Yarı ömrünün kısa olması ve antagonistinin (protamin sülfat) olması nedeniyle, kanama riski yüksek hastalarda, düşük moleküler ağırlıklı

heparine kıyasla daha avantajlıdır. . Hastaların yaklaşık olarak %1-5'inde heparine bağlı immün trombositopeni (HIT) gelişebilmektedir. İlk 2-5 günde kısa süreli geçici, tedavi kesilmesine gerek olmayan, benign trombositopeni'ye de neden olabilmektedir. . Kanama ve HIT dışında osteoporoz, hiperkalemi, deri döküntüleri ve hipersensitivite reaksiyonları görülebilen diğer yan etkilere de neden olabilmektedir. Gebelik ve laktasyon döneminde heparin oldukça güvenlidir. Başlangıçta yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin intravenöz bolus uygulanır. Sonrasında 18 IU/kg /saat ya da 1300 IU SAAT hızda %5'lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyonla devam edilir. Monitörizasyonu aPTZ ile yakından izlenmelidir.

Tablo 16. Standart heparin ile antikoagülan tedavi yaklaşımı(1)

Endikasyon	Yapılması Gerekenler
VTE kuşkusu	• Bazal aPTZ, INR (veya protrombin zamanı) ve hemogram alınır. • Heparin için kontrendikasyon varlığı araştırılır. • Tanıyı doğrulayıcı testler istenir.
VTE tanısı	• Yükleme dozunda (80 IU/kg) heparin verilir. • Heparin infüzyonuna (18 IU/kg/saat) başlanır. • Altı saat sonra aPTZ değerine bakılır ve hedef aPTZ değerine ulaşmak için uygun heparin dozu verilir • Tedavi başlangıcından itibaren SH kesilene kadar gūnaşırı trombosit sayımı yapılır (Tedavi başladıktan sonra 4. saatte tekrar trombosit sayımı istenir.). • Hedef aPTZ değerine ulaşıldığında K vitamini antagonisti başlanır (genellikle ilk 24 saat içinde*). • En az beş gün heparin ve K vitamini antagonisti birlikte verilir. • INR değeri 24 saat arayla iki defa 2-3 aralığında bulunduğunda SH kesilir. • INR değeri 2-3 arasında tutulacak şekilde K vitamini antagonisti ile tedaviye devam edilir
aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR: International normalizedratio, SH: Standart heparin. * Heparin tedavisinin uzatılması önerilen trombüs yükü fazla olgularda ve/veya kanama riski yüksek olgularda 24 saatten daha geç başlanabilir.	

Tablo 17. Vücut ağırlığına göre standart heparin uygulaması(109)	
Değişken	Heparin dozu
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus, sonra 18 IU/kg/saat infüzyon
aPTZ< 35 sn (1.2 x kontrol)	80 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 4 IU/kg/saat arttır
aPTZ 35-45 sn (1.2-1.5 x kontrol)	40 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 2 IU/kg/saat arttır
aPTZ 46-70 sn (1.5-2.3 x kontrol)	Heparin dozlarında değişiklik yapma
aPTZ 71-90 sn (2.3-3.0 x kontrol)	İnfüzyon hızını 2 IU/kg/saat azalt
aPTZ> 90 sn (> 3.0 x kontrol)	İnfüzyonu 1 saat durdur, sonra infüzyon hızını 3 IU/kg/saat azalt
aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı.	

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH): Düşük molekül ağırlıklı heparinler, standart heparinin depolimerizasyonu ile elde edilirler. Faktör Xa'ya 1000 kat daha fazla seçicilerdir. Biyoyararlanımları daha iyi, yarılanma ömürleri ise daha uzundur (4-6 saat). Kiloya uygun dozda subkutan enjeksiyon ile uygulanırlar. Protrombin zamanı ve aPTZ'de herhangi bir uzamaya yol açmazlar. Bu nedenle kullanımları sırasında monitörizasyona gerek yoktur. Standart heparine göre osteoporoz ve HIT riski daha düşüktür.

Fondaparinux: Fondaparinux günde tek doz subkutan uygulanır. Faktör Xa'nın selektif ve sentetik inhibitörüdür. Doz ayarlamasına gerek yoktur. PF4 (platelet faktör 4) etkileşimi yoktur ve bu sebeple trombositopeniye neden olmamaktadır. HIT'de heparine alternatif olarak kullanılmaktadır. Yatan hastalarda sağlık raporuyla kullanılır. Vücut ağırlığına göre doz ayarlanır. Tedavi dozu 50 kg altında 5 mg/gün 50-100 kg arası olgularda 10 mg/gün'dür. En az 5 gün süreyle kullanılmalıdır.

Tablo 18. Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları(1)		
DMAH	Doz	Hedef anti-Xa (U/mL)
Enoksaparin	1 mg/kg/12 saat veya 1.5 mg/kg/24 saat (180 mg'ı geçmeyecek)	0.6-1
Deltaparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 IU'yi geçmeyecek)	1.05 (tek doz uygulama)
Nadroparin	85.5 IU/kg/12 saat veya 171 IU/kg/24 saat	0.6-1
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat	0.85
BemiparinNa	115 IU/kg/24 saat	0.54-2.03
DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin.		

K vitamini antagonistleri: En çok tercih edilen K vitamini antagonisti “varfarin sodyum”dur. Varfarin sodyum karaciğerde K vitaminine bağlı olarak sentezlenen pıhtılaşma faktörlerini (protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X) inhibe ederek etki göstermektedir. Aynı zamanda protein C ve protein S inhibisyonu yaptıkları için hiperkoagülabilité riski mevcuttur. Bu sebeple tedaviye tek başına varfarin sodyum ile başlanması önerilmez. Varfarin sodyumun etkisinin ortaya çıkması için 36 saatlik süreye ihtiyaç vardır. Bu nedenle tedaviye doğrudan K vitamini antagonistleri ile başlanmaz. Teratojeniktir ve özellikle ilk trimestırda mutlak kontrendikedir. Pek çok besin ve ilaçla etkileşimi bulunmaktadır bu nedenle ayrıntılı bir sorgulama yapılmalıdır.

Tablo 19. Varfarin ile birlikte kullanılmaması gereken ajanlar(102)

- Antibiyotikler: Sefalekssin, Sefradin, Sefalosporinler, Metronidazol, Kotrimoksazol, Levofloksasin, Norfloksasin, Amoksisilin, Amoksisilin/klavulanik asit, Doksisisiklin, Flukonazol
- Antiplatelet ajanlar: Aspirin, Klopidoğrel, Aspirin + Klopidoğrel
- Nonsteroidantiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ): COX-2 selektif NSAİİ
- Antidepresan ajanlar: Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI)
- Tramadol

Doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK): Doğrudan etkili oral antikoagülanlar ya da yeni adıyla yeni nesil oral antikoagülan ilaçlar etkilerini faktör Xa ve trombin duyarlı olarak antitrombin üzerinden göstermektedir. Rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban direkt olarak faktör Xa üzerine etkisini gösterir. Dabigatran trombin üzerine direkt /selektif olarak inhibitör etki gösterir. DOAK 'ların oral olarak kullanımları ,monitörizasyon gerektirmemeleri, yarı ömürlerinin kısa olması gibi önemli avantajları bulunmaktadır. Ayaktan tedavi için uygundur. Yeterli kanıt olmaması nedeni gebelerde ve masif emboli olgularında kullanımları henüz önerilmez.

Tablo 20. Doğrudan etkili oral antikoagülanların özellikleri(1)

Parametre	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban	Dabigatran
Hedef	Faktör Xa	Faktör Xa	Faktör Xa	Trombin
Yarılma ömrü, saat	5-13	8-15	9-11	12-14
Renal eliminasyon	%33	%25	%35	%80
VTE dozu	3 hafta 2 x 15 mg, sonra 20 mg/gün	7 gün 2 x 10 mg, sonra 2 x 5 mg	7 gün IV antikoagülan, sonra 60 mg/gün	5-10 gün IV antikoagülan, 2 x 150 mg
Yiyecek etkileşimi	Yok	Yok	Yok	Yok
IV: İntravenöz, VTE: Venöz tromboembolizm.				

2.1.10.3. Reperfüzyon tedavisi

Sistemik trombolitik tedavi: Trombolitik tedavi, trombüsü etkin olarak eriterek, sağ kalp işlevinde hızla düzelme sağlar. İlk 48 saatte verilmesi önerilir ancak ilk 14 gün içinde verildiğinde yarar sağlayabildiği yapılan çalışmalarca gösterilmiştir. Erken dönemde mortaliteyi azaltır. Temel endikasyon; kardiyojenik şok, farklı bir nedenle açıklanamayan, hipotansiyon ya da 15 dk içinde sistolik kan basıncının 40 mmHg'dan daha fazla düşmesidir. En sık kullanılan trombolitik ilaçlar; streptokinaz, ürokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatörü (tPA)'dır. Streptokinaz, beta hemolitik streptokok kültüründen elde edilir. Daha ucuzdur ancak yan etkileri diğerlerine kıyasla oldukça fazladır. rt-tPA infüzyon süresi 2 saat ve hızlı etkili olması nedeniyle şok tablosunda ilk tercih olarak kullanılması önerilir.

Tablo 21. Masif pulmoner tromboembolizmde trombolitik tedavi(a)(4)

İlaç	Elde edilme şekli	Plazma yarılanma süresi (dakika)	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu	Önerilen tedavi süresi
Streptokinaz(b)	C grubu beta-hemolitik streptokok	18-25	250000 IU, 30 dakika	100000 IU/saat	12-24 saat
Ürokinaz(c)	İnsan idrarı, insan embriyonu, böbrek hücre kültürü	13-20	4400 IU, 10 dakika	4400 IU/kg/saat	12-24 saat
rt-PA(d)	Rekombinant DNA teknolojisi	2-6	Gerekmiyor	50 mg/saate	2 saat

rt-PA: Rekombinant doku plazminojen aktivatörü. a Tüm ilaçlar periferik damardan intravenöz yolla verilir. b Streptokinaz için hızlandırılmış rejim: 1.5 milyon IU/2 saat c Ürokinaz için hızlandırılmış rejim: 3 milyon IU/2 saat d rt-PA bazı gruplar tarafından alternatif olarak 1-2 dakikada 10 mg yükleme dozu ve takiben 90 mg/2 saatlik infüzyon olarak uygulamaktadır. Kardiyak arrest durumunda hızlandırılmış rejim uygulaması endikasyon dışı uygulanabilmektedir (0.6 mg/kg-15 dakikada maksimum 50 mg). e 65 kg'ın altındaki hastalarda 2 saatlik toplam doz: 1.5 mg/kg olarak hesaplanır.

Trombolitik tedavinin kanama riski yüksektir ve intrakranial hemorajiye neden olabilir. Mutlak ve göreceli kontrendikasyonları mevcuttur. Ayrıntılı bir anamnezle dikkatle sorgulanmalıdır. Azaltılmış doz rTPA uygulaması kanama riski yüksek ve rölatif kontrendikasyonu olan hastalarda son yıllarda gündeme gelmiştir. Yarı doz rTPA uygulamasının yapılan bazı çalışmalarda standart doz kadar etkili olduğu ve kanama açısından daha güvenli olduğu gösterilmiştir ancak henüz rehberlere girecek kadar kanıta sahip olmadığı düşünülmektedir

Tablo 22. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları(2,110)

<i>Mutlak</i>	<i>Göreceli</i>
• Aktif kanama varlığı • Kanama diyatezi • Aktif intrakraniyal kanama varlığı/kuşkusu • Hemorajik veya nedeni bilinmeyen inme • Son altı ay içindeki iskemik inme • Santral sinir sistemi tümörleri • İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyon/anevrizma • Son üç hafta içindeki majör travma/cerrahi/kafa travması • Son bir ayda gastrointestinal kanama	• Son altı ay içindeki geçici iskemik atak • Gebelik veya postpartum döneminin ilk haftası • Baskı uygulanamayacak girişim yerleri • Travmatik resüsitasyon • Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç > 180 mmHg) • İlerlemiş karaciğer hastalığı • Enfektif endokardit, diyabetik retinopati • Aktif peptik ülser • Geçirilmiş iç kanama • Oral antikoagülan tedavi

Perkütan kateter ile girişimsel tedavi: Kontrendikasyon nedeniyle trombolitik tedavi alamayan, kritik durumu sistemik trombolitik tedavinin etkili olma süresini beklemeye izin vermeyen olgularda perkütan kateter ile girişimsel tedavi yapılarak reperfüzyon tedavisi denenebilir. Femoral yolla pulmoner arter ulaşarak

kateter konması şeklinde gerçekleştirilir. Eş zamanlı kateterden düşük doz trombolitik tedavi verilebilir. Katater yoluyla uygulanan lokal trombolitik tedavinin sağ ventrikül disfonksiyonunu 24-48 saat içinde olumlu yönde etkilediği çalışmalarda gösterilmiştir. Cerrahi embolektomi Trombolitik tedavi uygulanamayan ya da trombolitik tedaviye yanıt alınamamış, perkütan kateter girişimi uygulanamayan olgularda cerrahi embolektomi endikasyonu mevcuttur. Sağ kalp boşluklarında trombüs saptanması, patent foramen ovale içinde paradoks emboli görülen olgularda ilk tedavi seçeneği olarak cerrahi embolektomi düşünülmelidir. Uygun bir merkeze ulaşana kadar ECMO uygulaması hayat kurtarıcıdır.

Vena kava inferior filtreleri: Pulmoner tromboembolizm oluşmasını önleyen aygıtlardır. Derin venlerde oluşan pıhtının akciğerlere ulaşmasını engellerler. Antikoagülan tedaviye geçici ya da kalıcı kontrendikasyonu olanlarda ve etkin tedavi altında iken 3 ay içinde nüks olan olgularda endikedir. Buna karşın dönem dönem koagulum oluşumunu tetikleyebilirler. PTE mortalitesi üzerine etkisi saptanamamıştır.

2.2 CHARLSON KOMORBİDİTE İNDEKSİ

Charlson Komorbidite indeksi (CCI) Charlson ve arkadaşları tarafından 1987’de komorbid hastalık durumlarını sınıflayarak ve mortalite üzerine etkilerini ölçerek mortaliteyi ön görebilmek amacıyla oluşturulmuş bir risk sınıflama ölçeğidir(111). Charlson ve arkadaşlarının tanımlamış olduğu indeksteki klinik durumlar New York Hospital İç Hastalıkları Kliniği’ne kabul edilen 559 hastanın taranması ile ve komorbiditelerin bir yıllık tüm nedenli mortalite ile ilişkilendirilmesiyle tanımlanmıştır. Birçok potansiyel mortalite nedeni olabilecek komorbidite değerlendirilmiş ve 19 tıbbi durumun bir yıllık mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Charlson ve arkadaşları, hastalıkların mortalite ile olan kolerasyon derecesini ölçmek için bir yıllık mortalitenin rölatif riskine (RR) dayandırarak her komorbid duruma bir skor vermişlerdir. Başlarda meme kanseri tanısı almış olan hastaların olası mortalite riskini öngörebilmek amacıyla geliştirilen indeks, yapılan birçok değerlendirme sonucunda, hastaların hastalık yükünün bir belirteci ve

mortalite riskini öngörmeye güvenilir bir skorlama sistemi olabileceğini göstermiştir(112). Birçok çalışma, CCI; kanser, böbrek hastalıkları, inme, karaciğer hastalıkları dahil olmak üzere birçok tıbbi durumda mortalite riskini öngörebilme becerisini araştırmıştır. Bu çalışmalar istikrarlı bir şekilde CCI'nın mortalite için değerli bir prognostik belirteç olduğunu göstermiştir.

İndeksin gelişim aşamasında her bir hastalık için mortalite, 12 ay içinde bir rölatif mortalite riskine çevrilmiştir. Puanlama her bir tıbbi durumun rölatif mortalite riskine göre kararlaştırılmıştır. Örneğin RR (rölatif risk)<1,5 ise 1 puan, RR 1,5 – 2,5 ise 2 puan, RR 2,5 – 3,5 ise 3 puan, şekilde puanlar belirlenmiştir. Puanlanan durumlar sonucunda ortaya çıkan skorlar, toplam komorbidite skorunu elde etmek için kullanılabilir. CCI'nın doğrulama fazında yaş, komorbid durumdan bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu nedenle CCI artan yaş ile kombine edilmiştir. Kayıtlar incelendiğinde mortalite üzerine yaşın rölatif riski, yaşamın her dekadında 2,4 kat artış gösterdiği tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada, CCI skorunda her bir puan artışı, rölatif ölüm riskinde, 2,3 kat artışa neden olduğu bulunmuştur. Artan yaşın etkisini hesaplamak için 50 yaştan sonra her dekad için CCI skoruna 1 puan eklenebilir.

Age Comorbidity Index (age adjusted CCI; Age-CCI), yaşın CCI skoruna valide edilmiş halidir. Özellikle malignitelerde kullanılmaktadır. Koleraktal kanser tanılı 5643 hastada yapılan çalışmada 5 yıllık sağkalımda kullanılabilen güvenli bir prognoz belirteci olduğu gösterilmiştir. Mide kanserinde de 5 yıllık mortalite üzerine öngörde bulunabilmiştir. Prostat kanserinde 10 yıl kadar kullanılabilir. 4508 akciğer kanserli hastanın dahil edildiği çalışma Age-CCI, orijinal CCI'dan daha etkili bulunmuştur(113).PTE hastalarında yaş ve komorbiditelerin mortaliteye etkisi bilinmektedir. Bu nedenle çalışmamızda biz de yaş eklenmiş versiyonu kullandık.

İndeksin güçlü taraflarının; birçok tıbbi durumda güvenilirliğinin gösterilmesi, mortalite ve progresyonsuz sağ kalım oranlarıyla iyi bir kolerasyon sergileyişi ve kolay modifiye olma becerisi (özellikle yaş etkisine göre) olduğu öne sürülmektedir. CCI'nin temel kısıtlılıkları; yalnızca indekste listelenen 19 durumdan

alınan verileri içermesi, malign olmayan hematolojik hastalıkların (örneğin, anemi gibi) dışlanması ve 6 ayın altındaki sonuçlar için prediktif yeteneğinin azalması olarak sıralanabilir. CCI, kolay kullanılabilen, etkili, güvenilir bir indekstir(112).

Tablo 23. Charlson Komorbidite İndeksinde Komorbiditelerin Puanlama Sisetmi(113)	
1 Puan	Miyokard enfarktüsü Konjestif kalp yetmezliği Kronik pulmoner hastalık Peptik ulser hastalığı Periferik damar hastalığı Serebrovaskuler hastalık Diabetes mellitus Karaciğer hastalığı (hafif derecede) Bağ doku hastalığı Demans
2 Puan	Diabetes mellitus(uç organ hasarının eşlik ettiği) Renal hastalık (orta veya ağır derecede) Hemipleji Nonmetastatik Solid Tm Lösemi Lenfoma Multipl myeloma
3 Puan	Karaciğer hastalığı (orta veya ağır derecede)
6 Puan	Metastatik solid tümör AIDS

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; pulmoner tromboemboli hastalarının prognozunu öngörmede Charlson komorbidite indeksinin (CCI) faydası olup olmadığını saptamak amacıyla yapılmış retrospektif gözlemsel bir çalışmadır. Bu çalışma için, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Dr.Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28/09/2022 tarih ve '2022/58/62' karar numarası ile (EK 2), SBÜ Dr.Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK)'den 27.04.2022 tarih numarası ile 8. TUEK toplantısında 15. karar ve E-49109414-806.01.03 numarası ile (EK 1), SBÜ Sağlık Uygulama Araştırma Merkezleri (SUAM)'dan 11/5/2022 tarihi ve 137144 karar numarası ile onay alınmıştır (EK 3). Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle, gönüllü onam formu alınmamıştır.

3.1 OLGULAR

01.01.2015-01.01.2020 tarihleri arasında toraks BT anjiyografi, V/P sintigrafisi veya diğer tanı yöntemleriyle (EKO+doppler USG, MR anjiyografi, perfüzyon sintigrafisi+akciğer grafisi) akut pulmoner tromboemboli tanısı alan ve bu nedenle hastaneye yatışı yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların 18 yaş üstü olması, tanı ve klinik yaklaşım aşamalarının tamamlanmış olması dahil edilme kriterleri olarak uygulandı.

18 yaş altı olan, kronik pulmoner tromboemboli tanılı, trombüs dışı nedenlerle (amniyon embolisi, tümör embolisi...) emboli tanısı alan, trombofili ve AFAS tanısı olan son 1 ayda geçirilmiş major cerrahi ve travma öyküsü olan, OKS/HRT (oral kontraseptif/hormon replasman tedavisi) kullanımı olan hastalar ve ek hastalık bilgisine ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2 YÖNTEM

SBÜ İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi SUAM’ da akut PTE tanısı ile yatarak tedavi gören hastaların bilgileri hastane veri tabanı kullanılarak tarandı. Bu tarama sonucunda PTE tanısı alan ve hastaneye yatan hastalar değerlendirildi. Mortal seyredenler ile mortalite izlenmeyenler CCI skoru açısından karşılaştırıldı. İkincil amaç olarak 30 günlük mortalite riskine göre yüksek riskli ve yüksek riskli olmayan olarak gruplandırılan hastalarda da CCI skorları karşılaştırıldı.

Grupların demografik verileri tarandı. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi(VKİ), sigara kullanımı, laboratuvar ve radyolojik sonuçları, klinik veriler, komorbid hastalıkları kaydedildi. Beyan edilen ek hastalıkların doğruluğu ve derecesi, objektif tıbbi kayıtlarla teyit edildi. Güncel literatüre uygun şekilde pulmoner tromboemboli klinik ağırlık sınıflaması (30 günlük mortalite-erken mortalite riski) ve CCI (Age adjeusted CCI) puanlaması yapıldı.

Yaş ve ek hastalıklar dikkate alınarak hesaplanan CCI skoru, her hasta için online olarak -<https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci#use-cases-> sitesinde hesaplanıp kaydedildi. Tanı gruplarının kapsadığı alt tanılar tek hekim tarafından tespit edilip gözlemci farklılıkları giderildi. Hasta popülasyonumuzda en sık görülen ek hastalık hipertansiyondu. Sık gözlenmesi nedeni ile mortalite ile ilişkisinin olup olmadığını araştırmak için hipertansiyon hastalığını da dahil ettiğimiz versiyon ile; yaş ve komorbiditelerce hesaplanan klasik CCI skorları ile karşılaştırıldı. (CCI ve CCI+ HT)

Araştırmanın birincil noktası: Mortalite (Hastane içi) ; ikincil sonlanım noktası: pulmoner tromboemboli hastalarının klinik ağırlığı (yüksek riskli , orta riskli veya düşük riskli) olarak belirlendi.

3.3 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistik analizler SPSS v 22 (IBM, NY, USA) analiz programı ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığının kontrolü Shapiro-WilkveKolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Gruplar arası normal dağılan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t-test, normal dağılmayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chisquare test ve Fisher's exact test kullanıldı. Sonuçlar ortalama± standart sapma, medyan (min-max) ve n(%) olarak sunuldu. Mortalite için risk faktörü olabilecek parametrelerin prediktif değerlerini belirlemek için ROC (*receiveroperatingcharacteristics*) analizi yapıldı. ROC analizinde eğri altında kalan alan değerleri için istatistiksel anlamlı olan parametrelerin eşik değerleri Youden indeksi ile belirlendi. Bu parametreler için sensitivite ve spesifisite değerleri hesaplandı.

Tek değişkenli regresyon analizinde mortalite için risk faktörü olabilecek parametrelerle oluşturulan model çok değişkenli regresyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95 güven aralıkları ile birlikte verildi. Tüm testlerde $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Güç analizi: Örneklem büyüklüğü analizi, istatistiksel yöntemler kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplama yapılırken örneklem oranlarının iki örnekli tek yönlü analizi yöntemi kullanılmıştır. Örneklem büyüklüğü analizinde Ng A.C.C. ve arkadaşlarının “Prognostic Impact of the Charlson Comorbidity Index on Mortality following Acute Pulmonary Embolism” isimli çalışmasındaki oranlar kullanılmıştır. İlgili çalışmada Charlson Komorbidite indeksi 0 olan hastalar ölüm oranı %12.5 iken ≥ 1 olan hastalarda %47.5 olarak saptanmıştır. Güç %80 , tip 1 hata oranı $\alpha=0,05$ sample ratio=1:1 alınarak yapılan analizde düşük komorbidite ve yüksek Komorbidite indeksine sahip olan hastalarda 24'er hasta olmak üzere toplam 48 hastanın dahil edilmesi gerekli bulunmuştur. Her grupta yeterli hasta sayısına ulaşılmıştır.

Sample Size, n_B : 24

Power, $1 - \beta$: 0,80

Type I error rate, α : 5% ▼

Group 'A' Proportion, p_A : 0,13

Group 'B' Proportion, p_B : 0,48

Sampling Ratio, $\kappa = n_A/n_B$: 1

Calculate

Şekil 7: Güç analizi

4.BULGULAR

Çalışmamız için; 01.01.2015-01.01.2020 tarihleri arasında hastanemiz Göğüs Hastalıkları kliniklerinde akut pulmoner tromboemboli nedeni ile yatarak tedavi gören 1301 hasta taranmıştır, çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşımayan 282 hasta çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 1019 hasta çalışmaya alındı. Çalışma akış şeması Şekil 6'da gösterilmiştir.

4.1 DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması $64,1 \pm 15,2$ olup, yaş aralığı 20-100 aralığındadır. Olguların 467'si (%45,8)kadın, 552'si (%54,2) erkekti. (Tablo 24). Ortalama VKİ $28,5 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$ bulunmuştur. Hastaların sigara kullanım durumları veri eksikliği nedeni ile değerlendirilememiştir.

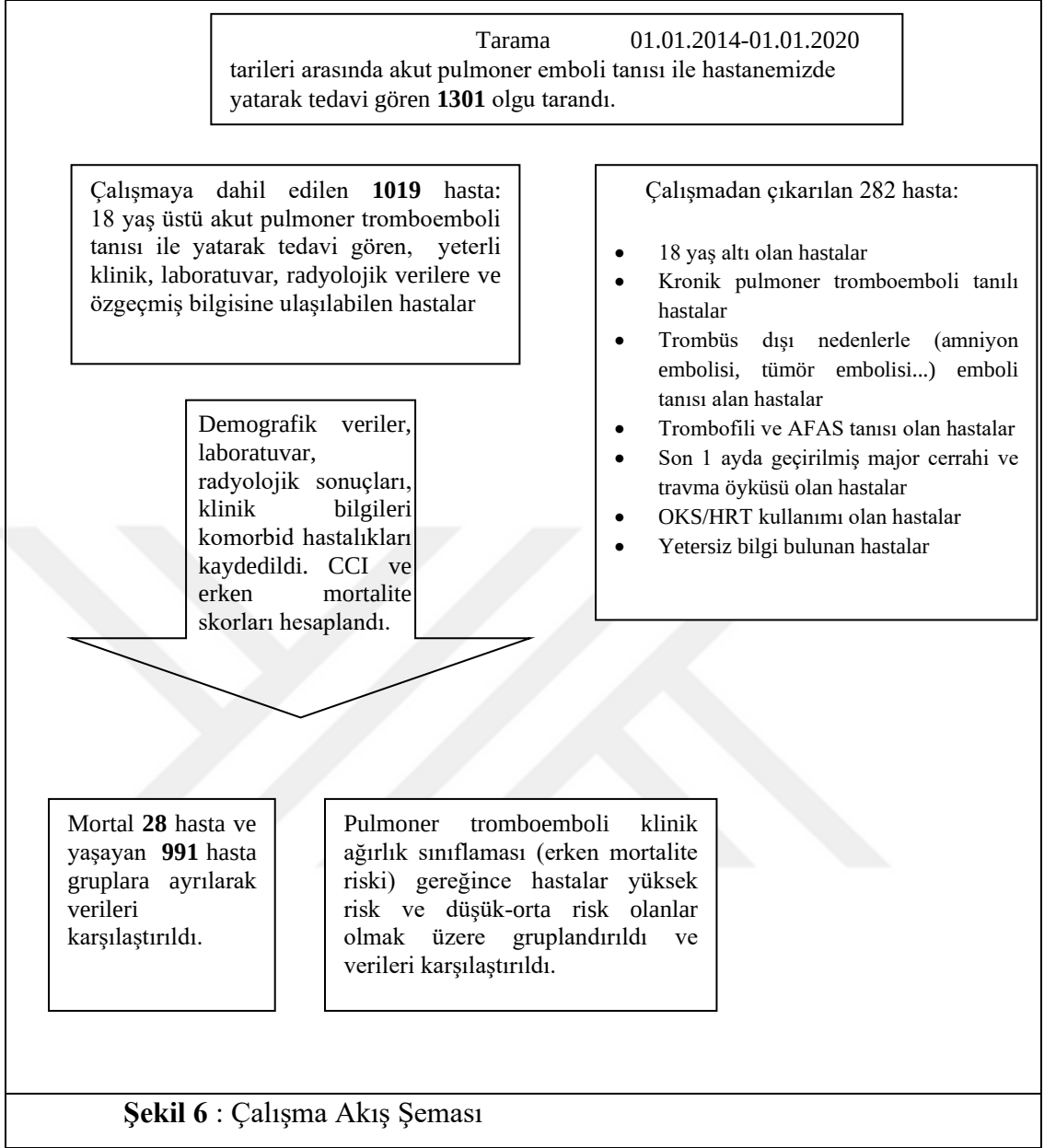
Toplam 756 (%74,2) hastanın ek hastalığı mevcuttu. En sık görülen ek hastalık olan hipertansiyon 318 (%31,2) olguda saptanmıştır. Hipertansiyonu sırasıyla; diyabetes mellitus: komplike olmayan 148 (%14,5), uç organ hasarlı 90 (%8,8) olgu; solid tümörlü (lokalize: 98 (%9,6) olgu ve metastatik: 111 (%10,9) olgu; kalp krizi geçirmiş olan 182 (%17,9) olgu sayısı ile takip etmektedir. Akciğer kanserli 124 hastanın; 72'si (%58,1) adenokarsinom, 33'ü (%26,6) skuamöz; 12'si (%9,7) küçük hücreli histolojik alt tipindeydi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların CCI skor ortalaması $3,8 \pm 2,6$ (0,0-14,0) bulunmuştur.

En sık gözlenen semptomlar sırasıyla; nefes darlığı 738 (%72,4); göğüs ağrısı 277 (%27,7) ve öksürük 233 (%21,9) olarak saptandı.

Hastaların 558'i (%54,8) tetiklenmemiş, 461'i (%45,2) tetiklenmiş PTE tanısı alırken, DVT taranan 923 hastanın; 251'inde (%27,2) unilateral; 48'inde (%5,2) bilateral DVT gösterilebilmiş ve geri kalan 624 (%67,6) hastada ise DVT gösterilememiştir.

Erken mortalite klinik risk sınıflamasına göre 66 (%6,5) hasta yüksek risk, 210 (%27,1) hasta orta risk, 606 (%86,6) hasta düşük risk grubunda yer almıştır. 1019 hastanın 28'inde(%2.7) mortalite izlenmiştir.



Tablo 24. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri	
Yaş, ort. $\pm$ SS (min-max)	64,1 $\pm$ 15,2 (20,0-100,0)
Yaş grupları	
<50	183 (17,6)
50-59	156 (15,0)
60-69	277 (26,6)
70-79	243 (23,3)
>80	160 (15,4)
Cinsiyet	
Erkek, n(%)	552 (54,2)
Kadın, n(%)	467 (45,8)
VKİ kg/m ² (808 hasta)ort. $\pm$ SS (min-max)	28,5 $\pm$ 6,1 (15,8-57,8)
Sigara (463 hasta), n(%)	
Hiç kullanmamış	156 (35,9)
Bırakmış	154 (33,3)
Aktif	143 (30,9)
Komorbiditeler, n(%)	756 (74,2)
Geçirilmiş kalp krizi	182 (17,9)
Konjestif kalp yetmezliği	93 (9,1)
Periferik vasküler hastalık	7 (0,7)
SVO, TİA	44 (4,3)
Demans	23 (2,3)
KOAH	160 (15,7)
Bağ dokusu hastalığı	8 (0,8)
Peptik ülser	4 (0,4)
Karaciğer hastalığı	2 (0,2)
Diabetes mellitus	
Yok-diyetle kontrolde	781 (76,6)
Komplike olmayan	148 (14,5)
Uçorgan hasarlı	90 (8,8)
Hemipleji	17 (1,7)
Böbrek yetmezliği	26 (2,6)
Solid tümör	

Yok	809 (79,4)
Lokalize	98 (9,6)
Metastatik	111 (10,9)
Lösemi	2 (0,2)
Lenfoma	1 (0,1)
AIDS	0 (0,0)
Age-CCI puanı	3,8±2,6 (0,0-14,0)
HT	318 (31,2)
Akciğer Kanseri (124 hasta)	
Küçük hücreli akciğer kanseri	12 (9,7)
Adenokanser	72 (58,1)
Skvamöz hücreli	33 (26,6)
Büyük hücreli	1 (0,8)
Tiplendirilmemiş	6 (4,8)
Semptomlar, n((%)	
Nefes darlığı	738 (72,4)
Göğüs ağrısı	277 (27,2)
Sırt ağrısı	154 (15,1)
Baldır ağrısı	70 (6,9)
Hemoptizi	52 (5,1)
Öksürük	233 (21,9)
Senkop	33 (3,2)
Diğer semptom	126 (12,4)
Emboli taraf (1007 hasta), n(%)	
Bilateral	595 (59,1)
Sağ	237 (23,5)
Sol	175 (17,4)
Emboli düzeyi (1009 hasta), n (%)	
Eyer tipi	26 (2,6)
Ana pulmoner arterler	274 (27,2)
Lober	233 (23,1)
Segmental	328 (32,5)
Subsegmental	148 (14,7)

Tetiklenmemiş/tetiklenmiş, n(%)	
Tetiklenmemiş	558 (54,8)
Tetiklenmiş	461 (45,2)
Risk Faktörleri, n(%)	
Son 1 ayda geçirilmiş cerrahi	0 (0,0)
İmmobilizasyon	126 (12,4)
Gebelik lohusalık	1 (0,1)
OKS/Hormon	0 (0,0)
Seyahat öyküsü	2 (0,2)
Travma	0 (0,0)
Malignite	218 (21,4)
Obezite	
Yok	738 (72,4)
Evre 1 obez	178 (17,5)
Evre 2 obez	64 (6,3)
Evre 3 Morbid obez	39 (3,8)
Nefrotik sendrom	2 (0,2)
AFAS	0 (0,0)
Genetik risk faktörü	0 (0,0)
DVT (923 hasta), n(%)	
Yok	624 (67,6)
Bilateral	48 (5,2)
Sağ	135 (14,6)
Sol	116 (12,6)
DVT yerleşim (923 hasta)	
Yok	624 (67,6)
Tek taraf	251 (27,2)
Bilateral	48 (5,2)
RVEF (770 hasta),%, ort±SS	56,8±6,9 (20,0-65,0)
LVEF (770 hasta),%, ort±SS	57,0±7,5 (20,0-67,0)
SPAP (302 hasta),%, ort±SS	36,2±16,2 (10,0-95,0)
Erken mortalite riski, n(%)	
Yüksek risk	66 (6,5)

Orta risk	210 (27,1)
Düşük risk	606 (86,6)
Trombolitik tedavi, n(%)	
Yok	971 (95,3)
Streptokinaz	0 (0,0)
Ürokinaz	0 (0,0)
Rt-PA	45 (4,4)
Lokal trombolitik	3 (0,3)
Antikoagülan tedavi, n(%)	
Yok	3 (0,3)
Varfarin	579 (56,8)
Enoksaparin	148 (14,5)
Tinzaparin	200 (19,6)
Bemiparin	50 (4,9)
Apiksaban	5 (0,5)
Rivaroksaban	26 (2,6)
Dabigatran	4 (0,4)
Edoksaban	1 (0,1)
ASA	1 (0,1)
VCI filtresi	2 (0,1)
Lökosit, /mm ³ , ort. ± SS	10262,2±5301,4 (1400-97100)
Hemoglobin, gr/dl, ort. ± SS	12,5±2,1 (5,2-19,8)
PLT, /mm ³ , ort. ± SS	271358,6±110775,8 (1100-1240000)
HTC, %, ort. ± SS	37,8±5,8 (20,5-60,8)
CRP (786 hasta), mg/dl, ort. ± SS	6,2±9,4 (0,0-111,0)
D-DİMER (844 hasta), ng/ml, ort. ± SS	4172,1±4844,4 (190,0-59100,0)
TROP (655 hasta), pg/ml, ort. ± SS	1,2±5,0 (0,01-49,6)
PRO-BNP (625 hasta), pg/ml, ort. ± SS	2699,6±5584,24 (1,100-35000,0)
INR (880 hasta), n, ort. ± SS	1,07±0,24 (0,10-4,90)
PH (636 hasta), n, ort. ± SS	7,44 ±0,07 (7,10-8,51)
PO ₂ (636 hasta), mmHg, ort. ± SS	76,6±24,3 (17,8-243,0)
PCO ₂ (636 hasta), mmHg, ort. ± SS	35,4±8,1 (15,0-91,5)

SaO ₂ (636 hasta), %, ort. $\pm$ SS	93,6 $\pm$ 5,4 (52,0-101,0)
Eksitus olan hastalar	28 (2,7)
SVO:serebro vasküler olay, TIA:transiskemik atak, HT:hipertansiyon, AIDS:edinsel bağışıklık yetmezlik sendromu, Age-CCI:yaş ile kombine edilmiş charlson komorbidite indeksi, OKS:oral kontraseptif, AFAS:antifosfolipid antikor sendromu, RVEF:sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVEF:sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sPAP:sistolikpulmoner arter basıncı, ASA:asetilsalisilik asit, VCI:vena kava inferior	

4.2 MORTAL VE MORTAL OLMAYAN GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Olgular, mortalite gelişen (hastane içi mortalite) ve gelişmeyen hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Mortal grubun yaş medyanı 75,0 (48,0-89,0), yaşayanların 66,0 (20,0-100) olarak tespit edildi. Mortal grup yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yaşlıydı (p:0,008).

Her iki grupta anlamlı cinsiyet farkı gözlenmedi. 15(%53.6) erkek ve 13(%46.3) kadın hasta kaybedilirken, yaşayanların 537'si (%54.2) erkek, 454'ü (%45,8) kadın hastadan oluşmaktaydı.

Her iki grup arasında anlamlı VKİ farkı izlenmedi. (sırasıyla 26,0 (16,5-52,9) kg/m²'e karşılık 27,7 (15,8-57,8) kg/m²)

CCI skorları, mortal grupta istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulundu(p<0,001). Ortalama 8,0 (min 2,0- max14) olarak tespit edildi. Yaşayanların CCI ortalaması ise 4,0 (min: 0,0- max:14,0) puandı.

Ek hastalık yükü de istatistiksel anlamlı derecede mortal grupta fazlaydı. Kaybedilen 26 (%92,9) hastanın komorbiditesi varken yaşayan 730 (%73,7) hastada komorbidite mevcuttu. (p:0.022)

Her iki gruptaki hastaların semptomları arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Eyer tipi emboli, mortal grupta 3 hastada (%10.7), diğer grupta 23 hastada (%2.3) görülürken subsegmenter emboli sırasıyla 1 (%3.6) ile 147 (%15) hastada görüldü(p:0,044).

Ölen hastaların 22 (%78,6)'sinde tetikleyici bulunmamışken, yaşayan hastaların 536 (%54,1)'sında tetikleyici bulunmamaktaydı. Aradaki fark istatistiksel anlamlı bulundu(p<0,010). Tetiklenmiş emboli oranları sırasıyla mortal grupta %21,4 (6 hasta) iken, yaşayan grupta %45,9 (455 hasta) bulundu.

Malignite, mortal grupta, istatistiksel anlamlı olacak şekilde fazla görülmekteydi. Mortal grupta 16 (%57,1) hasta malignite tanılıyken; diğer grupta 202 (%20,4) hastada malignite saptandı(p<0,001).

30 günlük mortalite riskine göre bakıldığında; ölenlerin 8'i (%36,4) yüksek risk, 6'sı (%27,3) orta risk ve 8'i (%36,4) düşük risk grubundaydı. Yaşayanlarda sırasıyla 58 (%6,7) hasta yüksek, 204 (%23,7) hasta orta, 598 (%69,5) hasta düşük risk grubunda olduğu ve yüksek risk hastalığın ölenlerde anlamlı derecede yüksek izlendiği tespit edildi (p<0,001).

Laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edilen parametreler; hemoglobin, hematokrit, D-dimer, Pro-BNP, INR sonuçlarıydı. Ölen ve yaşayan grupların ortalaması sırasıyla; hemoglobin 11,2gr/dl (min:7,4-max:17,5) - 12,6 gr/dl (min:5,2-max:19,8) (p<0,001);hematokrit%33,5 (23,0-49,0) - %38,1 (20,5-60,8) (p<0,001); D-dimer 6862 ng/ml (1809,0-21200,0)- 2644 ng/ml (190,0-59100) (p<0,001); pro-BNP 2873(pg/mg) (118,0-35000) - 555,2(pg/mg) (1,1-35000,0) (p:0,004); INR 1,14 (1,01-1,60)'e karşılık 1,04 (0,10-4,90) (p<0,001) bulundu.

Tablo 24. Mortalite olan- olmayan grupların demografik ve klinik bulgularının karşılaştırılması			
	Mortalite var	Mortalite yok	P değeri
	N=28	N=991	
Yaş medyan (min-max)	75,0 (48,0-89,0)	66,0 (20,0-100)	0,008
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	15 (53,6)	537 (54,2)	0,949
Kadın	13 (46,4)	454 (45,8)	
VKİ kg/m² (808 hasta), medyan (min-max)	26,0 (16,5-52,9)	27,7 (15,8-57,8)	0,137
Sigara (463 hasta), n (%)			
Hiç kullanmamış	3 (30,0)	163 (36,0)	0,524
Bırakmış	5 (50,0)	149 (32,9)	
Aktif	2 (20,0)	141 (31,1)	
CCI (puan), medyan (min-max)	8,0 (2,0-14)	4,0 (0,0-14,0)	<0,001
HT, n (%)	10 (35,7)	308 (31,1)	0,602
CCI+HT (puan), medyan (min-max)	9 (2,0-15)	4 (0,0-15,0)	<0,001
Komorbidite varlığı, n (%)	26 (92,9)	730 (73,7)	0,022
Emboli semptomları			
Nefes darlığı, n (%)	21 (75,0)	717 (72,5)	0,770
Göğüs ağrısı, n (%)	3 (10,7)	274 (27,6)	0,052
Sırt ağrısı, n (%)	1 (3,6)	153 (15,4)	0,106
Baldır ağrısı, n (%)	0 (0,0)	52 (5,2)	0,394
Baldır şişliği, n (%)	1 (3,6)	69 (7,0)	0,716
Hemoptizi, n (%)	3 (10,7)	49 (4,9)	0,168
Öksürük, n (%)	6 (21,4)	217 (21,9)	0,953
Senkop, n (%)	1 (3,6)	32 (3,2)	0,920
Diğer semptom, n (%)	7 (25,0)	119 (12,0)	0,071
Emboli taraf (1007hasta), n (%)			0,378
Bilateral	17 (60,7)	587 (59,0)	
Sağ	4 (14,3)	233 (23,8)	
Sol	7 (25,0)	168 (17,2)	
Emboli düzeyi (1009 hasta), n (%)			
Eyer	3 (10,7)	23 (2,3)	0,044

Ana pulmoner arterler	8 (28,6)	266 (27,1)	
Lober	7 (25,0)	226 (23,0)	
Segmental	9 (32,1)	319 (32,5)	
Subsegmental	1 (3,6)	147 (15,0)	
Tetiklenmemiş/Tetiklenmiş			
(%)	22 (78,6)	536 (54,1)	0,010
Tetiklenmemiş	6 (21,4)	455 (45,9)	
Tetiklenmiş			
İmmobilizasyon, n (%)	8 (28,6)	118 (11,9)	0,016
Malignite, n (%)	16 (57,1)	202 (20,4)	<0,001
Obezite, n (%)			
Yok	23 (82,1)	715 (72,1)	
Evre 1 obez	2 (7,1)	176 (17,8)	0,533
Evre 2 obez	2 (7,1)	62 (6,3)	
Evre 3 Morbid obez	1 (3,6)	38 (3,8)	
DVT yerleşim (923 hasta), n (%)			
Yok	8 (53,3)	616 (67,8)	0,277
Tek taraf	5 (33,3)	246 (27,1)	
Bilateral	2 (13,3)	46 (5,1)	
Klinik tablo, n (%)			
Yüksek risk	8 (36,4)	58 (6,7)	<0,001
Orta risk	6 (27,3)	204 (23,7)	
Düşük risk	8 (36,4)	598 (69,5)	
WBC, /mm ³ , medyan (min-max)	10600 (4300-57700)	9400 (1400-97100)	0,356
HB, gr/dl, medyan (min-max)	11,2 (7,4-17,5)	12,6 (5,2-19,8)	<0,001
PLT, /mm ³ , medyan (min-max)	252500 (6600-888000)	251000 (11000-1240000)	0,689
HTC, %, medyan (min-max)	33,5 (23,0-49,0)	38,1 (20,5-60,8)	<0,001
CRP (787 hasta), mg/dl, medyan (min-max)	5,8 (0,2-91,0)	2,9 (0,0-111,0)	0,107
D-DİMER (844 hasta), ng/ml, medyan (min-max)	6862,0 (1809,0-21200,0)	2644,0 (190,0-59100)	<0,001

TROP (655 hasta), pg/ml, medyan (min-max)	0,11 (0,01-39,9)	0,01 (0,01-49,6)	0,058
PRO-BNP (625 hasta), pg/ml ,medyan (min-max)	2873,0 (118,0-35000,0)	555,2 (1,1-35000,0)	0,004
INR (880 hasta), medyan (min-max)	1,14 (1,01-1,60)	1,04 (0,10-4,90)	<0,001
PH (636 hasta), medyan (min-max)	7,46 (7,27-7,57)	7,44 (7,10-8,51)	0,223
PO ₂ (636 hasta), mmHg, medyan (min-max)	64,0 (17,8-148,0)	72,0 (29,0-243,0)	0,091
PCO ₂ (636 hasta), mmHg, medyan (min-max)	32,0 (17,0-52,0)	35,0 (15,0-91,5)	0,295
SaO ₂ (636 hasta), %, medyan (min-max)	93,4 (81,0-101,0)	95,2 (52,0-100,3)	0,087

4.3 ERKEN MORTALİTE İÇİN YÜKSEK RİSKLİ VE YÜKSEK RİSKLİ OLMAYAN GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta popülasyonu pulmoner tromboembolinin klinik ağırlık derecesine göre (erken mortalite ya da 30 günlük mortalite riskine göre) yüksek riskli ve yüksek riskli olmayan (orta ve düşük risk) şeklinde iki gruba ayrıldı.

Yüksek riskli grupta mortalite oranı anlamlı derecede yüksek saptandı. Yüksek riskli PTE ile takip edilen 8 (%12,1) hasta kaybedilirken, diğer grupta 14 (%1,7) hasta vefat etmiştir($p<0,001$).

Sayısal olarak fark az olsa da yüksek riskli hastalar ortalamada daha yaşlı bulundu. Yüksek riskli grubun yaş ortalaması 68 (35,0-92,0), diğer grubun 66(20,0-100) idi ($p:0,026$).

Tetikleyici tespit edilemeyenlerin sayısı yüksek riskli hasta grubunda daha fazlaydı. Tetikleyici olmayan/tetikleyici olan pulmoner emboli sayıları sırasıyla yüksek riskli grupta 39 (%59,1), 27 (%40,9) iken; diğer grupta 27 (%40,9), 460 (56,4) idi. ($p:0.015$)

Sırt ağrısı ve öksürük yüksek riskli olmayanlarda daha sık görülen semptomlarken, yüksek riskli grupta senkop anlamlı oranda sık saptanmıştır. (sırasıyla $p:0,013$, $p<0,001$, $p<0,001$)

Embolinin BTPA ile anotomik olarak değerlendirilmesine göre, yüksek riskli grupta büyük damarlarda ve bilateral tutulum daha sık görülmekteydi. Yüksek riskli grupta bilateral tutulum 62 (%98,9) hastada izlenirken, diğer grupta 454 (%56,2) hastada tespit edildi ($p<0,001$). Benzer şekilde ilk grupta eyer tipi emboli 11 (%17,2) hastada; ana pulmoner arterlerde emboli 42 (%65,6) hastada izlenirken; düşük ve orta riskli grupta sırasıyla 14 (%1,7) ve 191 (%23,6) hastada izlendi. ($p<0,001$)

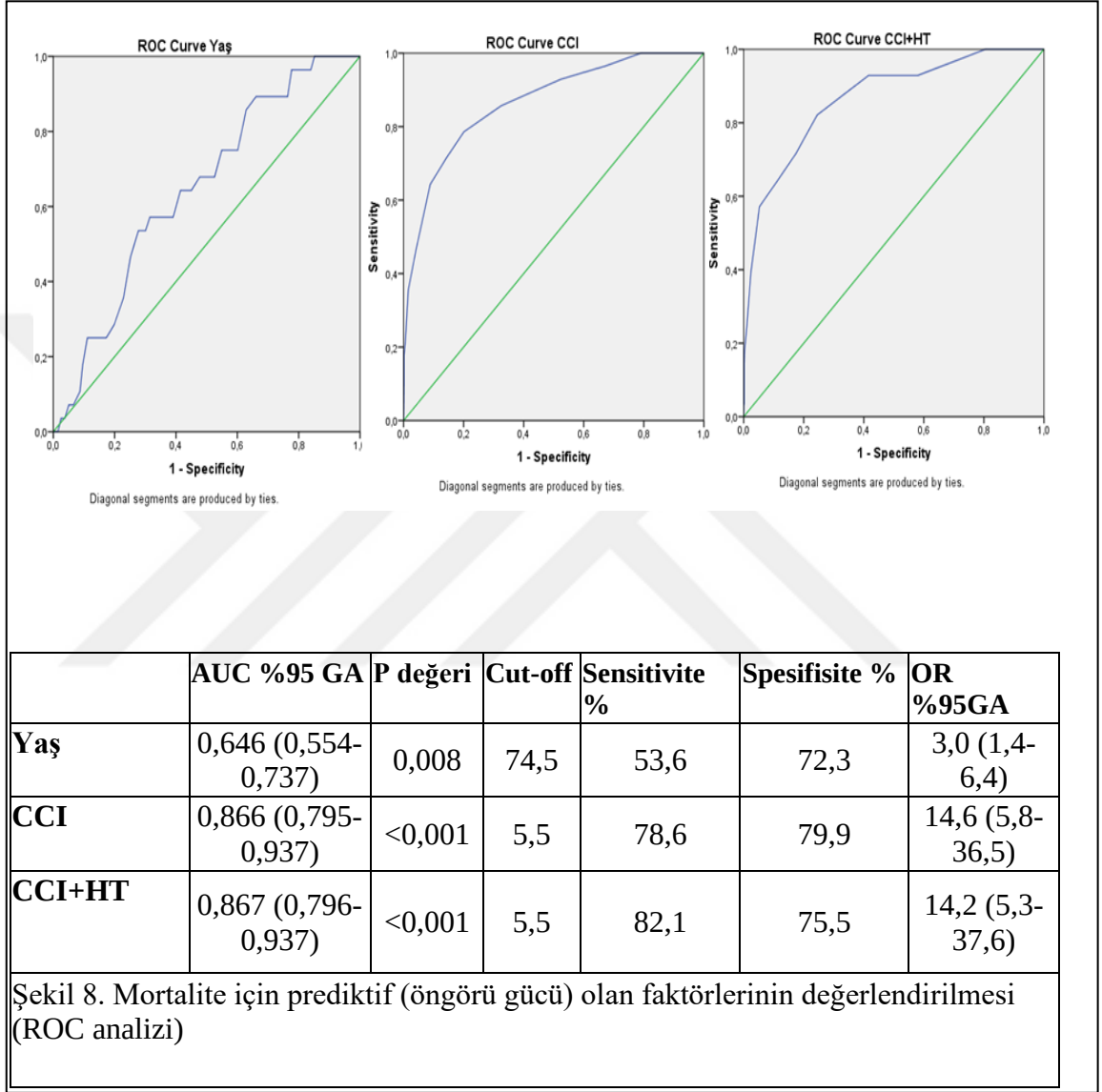
Yüksek riskli grupta DVT saptanmayan 18 (%36,7) hasta varken diğer grupta 532 (%70,2) hastada DVT izlenmemişti. Yüksek riskli grupta KDU ile DVT saptanan 25 (%51,0) hastada tek taraflı, 6 (%12,2) hastada bilateral trombüs izlenirken; diğer grupta 193 (%25,5) unilateral ve sadece 33 (%4,4) hastada bilateral DVT tanısı konuldu. ($p<0,001$)

Laboratuvar parametreleri incelendiğinde yüksek riskli grupta D-dimer, ProBNP, troponin, lökosit sayısı, CRP, Ph, INR değerleri yüksek, PCO_2 ise düşük bulunmuştur.

Tablo 25. Yüksek ve Yüksek Riskli Olmayan Grupların Karşılaştırılması			
	Yüksek Risk	Düşük+Orta risk	P değeri
	N=66	N=816	
Yaş medyan (min-max)	68 (35,0-92,0)	66,0 (20,0-100)	0,026
Cinsiyet, n (%)			0,235
Erkek	31 (47,0)	439 (53,8)	
Kadın	35 (53,0)	377 (46,2)	
VKİ kg/m^2 (711 hasta), medyan (min-max)	26,1 (16,5-46,2)	27,8 (15,8-57,8)	0,123
Sigara (463 hasta), n (%)			
Hiç kullanmamış	9 (50,0)	148 (36,5)	
Bırakmış	7 (38,9)	134 (33,0)	0,200
Aktif	2 (11,1)	124 (30,5)	
CCI (puan), medyan (min-max)	4,0 (2,0-12,0)	4,0 (0,0-14,0)	0,856

HT, n (%)	17 (25,8)	262 (32,1)	0,286
CCI+HT (puan), medyan (min-max)	4,0 (0,0-12,0)	4 (0,0-15,0)	0,982
Komorbiditevarlığı, n (%)	44 (66,7)	624 (76,5)	0,074
Emboli semptomları			
Nefes darlığı, n (%)	49 (74,2)	602 (74,0)	0,959
Göğüs ağrısı, n (%)	13 (19,7)	226 (27,7)	0,160
Sırt ağrısı, n (%)	3 (4,5)	130 (15,9)	0,013
Baldır ağrısı, n (%)	2 (3,0)	36 (4,4)	1,000
Baldır şişliği, n (%)	2 (3,0)	54 (6,6)	0,426
Hemoptizi, n (%)	1 (1,5)	40 (4,9)	0,357
Öksürük, n (%)	4 (6,1)	189 (23,2)	0,001
Senkop, n (%)	23 (34,8)	10 (1,2)	<0,001
Diğer semptom, n (%)	8 (12,1)	101 (12,4)	0,951
Emboli taraf (1007 hasta), n (%)			
Bilateral	62 (98,9)	454 (56,2)	<0,001
Sağ	1 (1,6)	200 (24,8)	
Sol	1 (1,6)	154 (19,1)	
Emboli düzeyi (1009 hasta), n (%)			
Eyer	11 (17,2)	14 (1,7)	<0,001
Ana pulmoner arterler	42 (65,6)	191 (23,6)	
Lober	4 (6,3)	190 (23,5)	
Segmental	7 (10,9)	279 (34,5)	
Subsegmental	0 (0,0)	135 (16,7)	
Tetikleyici olmayan/tetikleyici olan(%)			
Tetikleyici olmayan	39 (59,1)	356 (43,6)	0,015
Tetikleyici olan	27 (40,9)	460 (56,4)	
İmmobilizasyon, n (%)	9 (13,6)	95 (11,6)	0,629
Malignite, n (%)	9 (13,6)	181(22,2)	0,103
Obezite, n (%)			
Yok	56 (84,8)	574 (70,3)	0,533
Evre 1 obez	5 (7,6)	153 (18,8)	
Evre 2 obez	4 (6,1)	54 (6,6)	
Evre 3 Morbid	1 (1,5)	35 (4,3)	

DVT yerleşim, (807 hasta), n (%)			<0,001
Yok	18 (36,7)	532 (70,2)	
Tek taraf	25 (51,0)	193 (25,5)	
Bilateral	6 (12,2)	33 (4,4)	
WBC, /mm³, medyan (min-max)	10150 (3600-25200)	9300 (1400-97100)	0,028
HB, gr/dl, medyan (min-max)	12,7 (7,5-17,5)	12,6 (6,6-19,8)	0,438
PLT, /mm³, medyan (min-max)	221000 (61000-466000)	256000 (11000-1240000)	<0,001
HTC, %, medyan (min-max)	37,3 (22,7-51,3)	38,0 (20,5-60,8)	0,323
CRP (556 hasta), mg/dl, medyan (min-max)	4,7 (0,3-91,0)	2,7 (0,0-111,0)	0,003
D-dimer, ng/ml, (460 hasta), medyan (min-max)	6185,0 (1350,0-46000,0)	2566,0 (205,0-59100)	<0,001
Troponin, pg/ml, (589 hasta), medyan (min-max)	0,26 (0,01-39,9)	0,01 (0,01-49,6)	<0,001
Pro-BNP , pg/mg, (564 hasta), medyan (min-max)	3476,5 (53,0-32247,0)	495,9 (1,1-35000,0)	<0,001
INR (771 hasta), medyan (min-max)	1,09 (0,78-1,60)	1,04 (0,10-4,90)	0,003
pH (560 hasta), medyan (min-max)	7,45 (7,34-7,57)	7,44 (7,22-7,73)	0,049
PaO₂(560 hasta), mmHg, medyan(min-max)	70,0 (40,9-141,0)	71,0 (29,0-243,0)	0,918
c(560 hasta), mmHg, medyan (min-max)	30,0 (17,0-54,0)	35,1 (18,0-91,5)	<0,001
SaO₂ (636 hasta), %, medyan (min-max)	94,5 (75,9-99,7)	95,0 (52,0-100,3)	0,585
Eksitus olanlar, n (%)	8 (12,1)	14 (1,7)	<0,001
Kısaltmalar: ,VKİ:vücut kitle indeksi HT:hipertansiyon, CCI: charlson komorbidite indeksi, wbc:lökosit/white blood cell HB:hemoglobin, PLT:platelet, HTC:hemotokrit, CRP: C reaktif protein, BNP:Brain natriüretik peptit, INR: international normalized ratio PaO ₂ :parsiyel oksijen basıncı PaCO ₂ : parsiyel karbondioksit basıncı, SaO ₂ : oksijen saturasyonu			



Yaş 74,5 kesme değerinde %53,6 duyarlılık ve %72,3 özgünlük ile mortalite için öngörü değerine sahiptir (AUC=0,646 %95 GA (0,554-0,737) ve p=0,008). Yaşı 74,5 in üstünde olan PE hastaları yaşı 74,5 den küçük olan PE hastalarına göre 3,0 kat fazla mortalite riskine sahip bulundu (OR=3,0 %95 GA (1,4-6,4)).

CCI 5,5 kesme değeriinde %78,6 duyarlılık ve %79,9 özgünlük ile mortalite için öngörü değeriine sahiptir (AUC=0,866 %95 GA (0,795-0,937) ve $p<0,001$). CCI 6 ve üstünde olan PE hastaları CCI 5 ve altında olan PE hastalarına göre 14,6 kat mortalite riskine sahip bulundu (OR=14,6 %95 GA (5,8-36,5)).

CCI+HT 5,5 kesme değeriinde %82,1 duyarlılık ve %75,5 özgünlük ile mortalite için öngörü değeriine sahip bulundu (AUC=0,867 %95 GA (0,796-0,937) ve $p<0,001$). CCI+HT 6 ve üstünde olan PE hastaları CCI+HT 5 ve altında olan PE hastalarına göre 14,2 kat mortalite riskine sahip bulundu (OR=14,6 %95 GA (5,3-37,6)).



Tablo 26. Mortalite için risk faktörlerinin değerlendirilmesi (Tek değişkenli ve Çok değişkenli regresyon analizi)						
	Tek değişkenli regresyon analizi			Çok değişkenli regresyon analizi		
	Beta	OR %95 GA	P değeri	Beta	OR %95 GA	P değeri
Yaş (<74,5 vs>74,5)	1,100	3,004 (1,411-6,396)	0,004	0,827	2,286 (0,840-6,222)	0,106
CCI (<5,5 vs>5,5)	2,681	14,593 (5,839-36,471)	<0,001	0,706	2,026 (0,225-18,228)	0,529
CCI+HT (<5,5 vs>5,5)	2,650	14,160 (5,326-37,648)	<0,001	1,736	5,673 (0,493-65,340)	0,164
Ek komorbidite (Yok vsVar)	1,536	4,648 (1,096-19,719)	0,037	-0,389	0,678 (0,106-4,353)	0,682
Tetiklenmiş/tetiklenmemiş	1,135	3,113 (1,251-7,743)	0,015	-0,743	0,476 (0,099-2,285)	0,353
Malignite (Yok vsVar)	1,649	5,201 (2,422-11,169)	<0,001	1,281	3,602 (0,866-14,975)	0,078
İmmobilizasyon (Yok vsVar)	1,085	2,959 (1,275-6,870)	0,012	1,725	5,614 (1,458-21,612)	0,012
Klinik tablo						
Düşük risk/Yüksek risk	2,333	10,310 (3,731-28,48)	<0,001	2,858	17,427 (5,376-56,495)	<0,001
Orta risk/Yüksek risk	0,788	2,199 (0,754-6,412)	<0,001	0,903	2,468 (0,799-7,624)	<0,001

Tek değişkenli regresyon analizinde yaşı 74,5'in üzerinde olan hastalar yaşı 74,5'in altında olan hastalara göre 3,0 kat; CCI 5,5 den büyük olan hastalar CCI si 5,5 den küçük olan hastalara göre 14,6 kat; CCI+HT 5,5 den büyük olan hastalar CCI+HT si 5,5 den küçük olan hastalara göre 14,1 kat; Ek komorbiditesi olan hastalar olmayanlara göre 4,6 kat; tetiklenmemiş hastalar tetiklenmiş hastalara göre 3,1 kat; Malignitesi olan hastalar malignitesi olmayan hastalara göre 5,2 kat; İmmobilize hastalar immobilize olmayan hastalara göre 3,0 kat ve yüksek riskli klinik tabloya sahip hastaların yüksek riskli olmayan kinik tabloya sahip hastalara göre 10,3 kat mortalite riskine sahip bulundu (tablo 26). Bu parametrelerle oluşturulan hasta modelinin çok değişkenli regresyon analizine göre immobilize hasta olmak ve yüksek riskli klinik tabloya sahip olmak mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulundu (sırasıyla, $p=0,012$ ve $p<0,001$).

5.TARTIŞMA

Akut pulmonertromboemboli, ani ölümle sonuçlanabilen kardiyovasküler hastalıklar içinde üçüncü sıklıkta görülen, kendine özgü semptomları olmaması nedeni ile tanısı, en az üç ay tedavi gerektirmesi nedeni ile tedavi uyumu zor olan bir hastalıktır. Günümüzde, hasta popülasyonun yaşlanması, farkındalığın artışı, tanı ve tedavi olanaklarının artması nedeniyle insidansı artmış ve mortalitesi azalmış olsa da hala yeti kaybının başta gelen nedenlerindendir. Bundan dolayı pulmoner tromboemboli prognozu ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır(2). Bu çalışmalar neticesinde hastanın yaşı, ek hastalıkları, bulguları, kardiyak durumu gibi heterojen ve multifaktöryal parametrelerin kombine edilerek değerlendirilmesi gerektiği anlaşılmış ve çeşitli skorumla modelleri öne sürülmüştür. Tanı konulduktan hemen sonra prognoz üzerine etkisi olan parametreleri değerlendirmek ve bu doğrultuda tedavi planlamak klinik pratiğin temelini oluşturur. Erken mortalite riski (30 günlük mortalite) hesaplanır, bu doğrultuda prognoz tahmini yapılır ve tedavi düzenlenir. Bu sonuçların daha iyi öngörülebilmesi ve daha etkin tedavi planlarının yapılmasına katkı sağlayacağını düşündüğümüz bu çalışmada, her ne kadar çok değişkenli analizde anlamlılık düzeyini korumasa da Charlson komorbidite indeksi (CCI) 5,5 den büyük olan hastalar CCI si 5,5 den küçük olan hastalara göre 14,6 kat; CCI+HT 5,5 den büyük olan hastalar CCI+HT si 5,5 den küçük olan hastalara göre 14,1 kat daha mortal seyretmiş ve CCI'ın prognoz tayininde faydalı olabileceğini göstermiştir. Pulmoner tromboembolide prognozu öngörmeye bağımsız faktörler immobilizasyon varlığı ve Avrupa Solunum Derneği (ESC) kılavuzu kriterlerine göre olguların risk değerlendirmesi olduğu görülmüştür.

CCI daha önce KOAH, Covid-19 pnömonisi gibi solunumsal hastalıklarda da prognostik tayin için değerlendirilmiş, bazı yayınlarda prognoz öngörmeye etkin olduğu bulunmuştur(114,115). Pulmoner emboli – CCI ilişkisini daha önce değerlendiren çalışmalar ise görece daha azdır. Ng Austin ve ark. 2013 de yayınlanan çalışmalarında, 1023 akut PTE tanısı alan hastanın, CCI skorlarını hesaplamış. Kısa ve uzun dönem mortalite değerlendirilmiş. Medyan 3.7 yıl boyunca takip edilen hastalarda CCI:0 hesaplanan hastaların prognozunun mükemmel yakın olduğu, 351

hastadan sadece 1 hastanın kaybedildiği sonucuna varılmış ve bizim çalışmamızda bulunan sonuçları destekler niteliktedir (116). Bu çalışmaya göre CCI skorunda 1 birim artışın, hastane içi PTE mortalitesinde % 27 artışa karşılık geldiği bulunmuştur.

Polo Friz ve ark. 2020 yılında yayımlanan retrospektif kohort çalışmalarında ileri yaş (≥ 65 yaş), hemodinamisi stabil akut PTE tanısı alan hastaların orta ve uzun vadeli prognoz tayininde sPESI ve CCI değerlendirilmiştir. Çok değişkenli analizde CCI hem orta hem uzun vadede güvenilir oranlarda pozitif ve negatif prediktif değere sahipken sPESI bu hasta grubunda prognoz tayininde anlamlı bulunmamıştır(117). Bu çalışmanın sonuçları bizim sonuçlarımızdan farklıdır, bunun sebebi Friz ve arkadaşlarının çalışmasında sadece 65 yaş üzeri hasta grubunun alınmış olması ve PESI yerine daha pratik kullanımı olan sPESI skorunun kullanılmış olması olabilir.

Zhou ve ark. kanserli hastalarda komplike olmayan PTE sonrası erken mortalite üzerine yaptıkları çalışmada $CCI > 4$ olan hastaların olmayanlara oranla 4.25 kat; 4 puandan sonra eklenen her puan için mortalite riskinde 4.89 kat artma görmüşlerdir(118). Bu çalışmada bizim çalışmamızda gözlediğimiz gibi immobilizasyon prognostik seyri öngörmede anlamlı bulunan faktörlerden biridir. Bunun yanı sıra yaş, santral kateter varlığı, hiponatremi ve bir ay içinde inme öyküsü anlamlı olarak bulunmuştur. Ancak bu çalışmanın farkı, çalışma popülasyonunun başlangıçta yüksek riskli bulunan grupta olan hastaları içermemesi ve sadece kanser tanılı olguları içermesidir.

Çalışmamızda CCI skorları, mortal grupta istatistiksel anlamlı derecede yüksekken, yüksek riskli olan ve olmayan gruplar arasında CCI skorları arasında anlamlı fark saptanmadı. CCI 5,5 kesme değerinde %78,6 duyarlılık ve %79,9 özgünlük ile mortalite için öngörü değerine sahipti ($AUC=0,866$ %95 GA (0,795-0,937) ve $p<0,001$). CCI 6 ve üstünde olan PE hastaları CCI 5 ve altında olan PE hastalarına göre 14,6 kat mortalite riskine sahip bulundu ($OR=14,6$ %95 GA (5,8-36,5). CCI skoruna hipertansiyonun eklenmesi ek bir yarar sağlamadı. Ancak, bu

anlamlılık değerinin diğer prognoz öngörücü faktörlerden bağımsız olduğu gösterilememiştir.

Bermejo ve ark. 2022 yılında yayınlanan güncel çalışmalarında akut PTE tanısı almış olan hastalar malign ve malign olmayanlar olarak iki gruba ayrılmış. Bizim çalışmamızda olduğu gibi yaş bilgisi ilave edilen Age-CCI kullanılmıştır. Malignitesi olan grubun ortalama CCI skoru 7.2, malign olmayanların 4.5 bulunmuş. PTE tanılı ve CCI> 5 olanlarda mortalite riskinin CCI:0 olanlara göre 10.7 kat artmış mortalite riski hesaplanmış. Malign olan ve olmayan hastalar arasında ortalamada 2.6 puan farkı görülmüş, kanserli hastaların 1.9 kat mortalite riski olduğu bulunmuştur. Kanser tanılı PTE hastalarında CCI hem kısa hem uzun dönemde bağımsız bir prognostik belirteç olarak değerlendirilmiştir(119). Çalışmamızda kanserli olgular ayrı bir altgrup olarak değerlendirilmemiştir. Ancak bu çalışmada da tüm PTE olgu grubunda CCI anlamlı bağımsız prognostik öngörücü bir faktör olarak saptanmamıştır.

Çalışmamızdaki hasta popülasyonunda, literatüre benzer şekilde, anlamlı cinsiyet farkı gözlenmemiştir(10). Yine literatüre benzer şekilde sırasıyla dispne, göğüs ağrısı, öksürük en sık görülen semptomlardır(28,29). Literatüre paralel şekilde, yüksek riskli hasta grubunda senkop daha sık izlenmiştir. Barco ve ark. 21956 hastanın verilerini değerlendirdiğı bir metaanaliz sonucunda da senkopun nadir görülen fakat önemli bir semptom olduğu, hemodinamik instabilite, bozulmuş sağ ventrikül işlevi ve kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir(120). Yüksek riskli olmayan hasta grubunda ise öksürük ve sırt ağrısı anlamlı ölçüde sık izlenmiştir. Pulmoner emboli kliniğı, tıkanan damarın büyüklüğü ve lokalizasyonuna göre değişebilmektedir. Santral kısımda ve büyük damarlarda gelişen embolilerde sağ ventrikül disfonksiyonu, hemodinamik instabilite ve solunum yetmezliğı ön plandayken periferik damar tıkanıklıklarında enfarkt gelişimi, plörit, plevral effüzyon, hemoptizi daha sık; hemodinamik bozukluk ve solunum yetmezliğı ise seyrek(1). Yüksek riskli olmayan hasta grubunda daha periferik emboli ve bunun sonucunda plevral irritasyona bağılı ağrı ve öksürük daha sık saptanmış olabilir.

Çalışmaya alınan hastaların yaşı 20 ile 100 arasında olup ortalama $64,1 \pm 15,2$ bulunmuştur. Mortalite gelişen hastalar 48 ile 89 yaş arasında olup, ortalama yaş bu grupta 75; iken yaşayanların yaş ortalaması 66 bulundu.(p:0,008) Her dekatta VTE sıklığı 1.8-2.8 oranında artarken, mortalite de artmaktadır. Yaş, mortalite üzerine bağımsız bir risk faktörüdür. Kempny ve ark. İngiltere’de 1997-2015 yılları arasında PTE tanısı alan 464046 hastanın verilerinin değerlendirildiği çalışmada her dekatta mortalite riskinin 1.55 kat arttığı gösterilmiştir(8,121). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde mortal grubun yaş ortalaması yaşayanların yaş ortalamasından belirgin yüksek bulundu. Yüksek riskli olan ve olmayanların yaş ortalamaları (sırasıyla 68-66) arasında da fark olsa da ölenler ve yaşayanlar arasındaki kadar belirgin değildi. (p:0,026)

Bizim çalışmada, 756 (%74,2) hastada komorbidite saptandı. En sık hipertansiyon izlenirken, sırasıyla diyabetes mellitus, maligniteler ve koroner arter hastalığı en sık saptanan ek hastalıklardı. Mortal seyreden ve yaşayan hastalar karşılaştırıldığında beklenildiği gibi ek hastalık yükü mortal grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. Mortal grupta 2 (%7,1) hastada, yaşayanlarda 261 (%26.3) hastada komorbidite saptanmadı.(p<0.022) Kanseri ile PTE arasında kuvvetli bir korelasyon olduğu bilinmektedir. Malignite hastalarında hem daha sık hem de daha kötü seyirli pulmoner tromboemboli görülebilmektedir. Dikkat edilirse ister modifiye Cenevre ister PESI skoru kullanılsın; malign hastalar düşük risk grubunda değerlendirilmemektedirler. Cohen ve ark.yaptığı kohort çalışmasında ortalama VTE gelişme riski aktif kanser tanılı hastalarda yılda %5.8, 60 yaş üzerinde %6.3 bulunmuştur. Kanseri ayrıca, bu hastalarda sık nüks ve yüksek mortalite oranlarına sebep olmaktadır(122). Çalışmamızda, literatürle uyumlu şekilde, istatistiksel anlamlı olarak, malignite, mortal grupta fazla görüldü. Mortal grupta 16 (%57,1) hasta malignite tanılıken; diğer grupta 202 (%20,4) hastada malignite saptandı. (p<0,001)

Erken mortalite klinik risk sınıflamasına göre 66 (%6,5) hasta yüksek riskli, 210 (%27,1) hasta orta riskli ,606 (%86,6) hasta düşük riskli grupta yer aldı. 1019 hastanın 28’inde(%2.7) mortalite izlendi. Ölenlerin 8’i (%36,4) yüksek riskli grupta

idi. Literatür bilgileri incelendiğinde mortalite oranlarının, yaklaşık olarak yüksek risk grubunda %15, orta riskte %8.1 (%5-15), düşük risk grubunda %1, saptandığı görülmektedir(1,123).

Tüm hasta popülasyonunun 558'i (%54,8) tetiklenmemiş, 461'i (%45,2) tetiklenmiş PTE tanısı almıştır. Tetikleyici tespit edilemeyen hastalar yüksek riskli ve mortal grupta daha sık görüldü.

Aralarında anlamlı fark tespit edilen laboratuvar parametrelerini inceleyecek olursak; yüksek riskli grupta olanların, yüksek riskli grupta olmayanlara göre; D-dimer, ProBNP, troponin, lökosit sayısı, CRP, Ph, INR değerleri yüksek, PCO2 ise düşük bulundu. Ölenlerde yaşayanlara göre ; hemoglobin ve hematokrit düşük; D-dimer, INR, Pro-BNP yüksek bulunmuştur.

D-dimer, PTE'de negatif prediktif değeri yüksek bir parametredir. Trombüs yükünü de göstermektedir. Her ne kadar hasta bazında D-dimer yüksekliği ile PTE'nin klinik ağırlığı hakkında yorum yapılamasa da; çalışmamızda olduğu gibi, hastalığı daha ağır geçiren grubun D-dimer ortalamasının, hafif geçiren gruba göre yüksek olması olağandır.

ProBNP ve troponin, PTE'nin kliniği ile ilişkili parametrelerdir. Sağ ventrikül alışıktı olmadığı, ani gelişen ard yük artışı nedeni ile zorlanır. PTE'de kliniği belirleyen temel mekanizma bu olduğu için, çalışmamızda olduğu gibi, yüksek riskli ve mortal seyirli hastalarda daha yüksek seviyelerde saptanmaları beklenmektedir. INR yüksekliği ise, ilgili koagülasyon faktörlerinin trombüs oluşurken kullanılmasına sekonder olabilir.

PTE'de ventilasyon/ perfüzyon dengesizliği ve fonksiyonel intrapulmoner şantlar hipoksiye neden olabilir. Bundan dolayı solunum merkezi uyarılır. Gelişebilecek plöretik vasıflı ağrının da yardımı ile sonuçta hipoksi ve respiratuvar alkaloz görülebilmektedir. Daha santral ve büyük damarların tutulması daha sık solunum yetmezliği ve daha sık sağ ventriküler yetmezlik ile ilişkilidir. Yüksek riskli grupta bu farkın görülmesi bu nedenle olağandır.

CRP ve lökosit inflamatuvar hastalıklarda artan, özgün olmayan parametrelerdir. Brancford ve ark. pediatrik hasta grubunda yaptıkları çalışmada; CRP, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa' nın sistemik inflamasyonda artışı ile VTE gelişim riski arasında kolerasyondan bahsetse de henüz validasyon sağlanamaması nedeniyle klinik pratikte yeri yoktur. Büyüksirin ve ark. CRP'nin erken mortalite ile ilişkisini araştırdıkları çalışma sonucunda da CRP'nin pulmoner infarkt ve plevral effüzyon gelişimi ile ilgili olduğu ancak prognoz ve prognoz ile ilişkili diğer parametrelerle kolere olmadığını bulmuştur(124,125).

Mortal ve mortal olmayan grupların; hemoglobin sonuçları karşılaştırıldığında sırasıyla 11,2 (7,4-17,5) ; 12,6 (5,2-19,8), hematokrit sonuçları ise 33,5 (23,0-49,0);38,1 (20,5-60,8) bulunmuş olup her iki durum için p değeri <0,001 saptanmıştır. Doku oksijenizasyonu (DO₂, Oxygen delivery equation) formülü göz önüne alındığında, periferik doku oksijenlenmesinde etkili temelde üç değişkenin; kardiyak debi, hemoglobin, saturasyon rol oynadığı fark edilebilir. PTE patofizyolojisini düşünürsek; V/P dengesizliği ve fonksiyonel şantlar: hipoksiye; artan sağ ventrikül ard yükü ventriküller arası senkronizasyonu bozarak sol ventrikülün dolamadan kasılmasına ve sonuçta kardiyak debide azalmaya yol açar. Hipoksi pulmoner vazokonstrüksiyona dolayısıyla artmış olan pulmoner vasküler direncin daha da artmasına neden olur. PTE hastalarında hipoksi hemen tedavi edilmelidir. Mümkün oldukça pozitif basınçdan da kaçınmak gereklidir çünkü intratorasik basınç artışı da kardiyak debiyi azaltacaktır. Klineve ark saturasyonu < %95 olan hastalarda mortalite riskinin arttığını tespit etmişlerdir. Ayrıca tedavi edilmeyen hipoksi taşikardiye neden olup kardiyak debinin daha da düşmesine neden olabilir. Tüm bu kardiyopulmoner kısır döngüye bir de anemi eklenmesi doku oksijenizasyonu çıkmaza sürüyor olabilir. Kan transfüzyonu ise volüm yükünü arttırarak sağ ventrikül disfonksiyonunda artışa neden olabilir. Mortal grubun daha yaşlı ve komorbidite yükü olan hastalar olduğu da unutulmamalıdır. Wong ve ark. PTE hastalarında kan transfüzyonu yapılmasının hem kısa hem uzun dönem mortaliteyi arttırdığını gösteren çalışmaları mevcuttur. Bu konuda gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır(1,40,126).

Embolinin BTPA ile anatomik olarak değerlendirilmesine göre, yüksek riskli grupta büyük damarlarda ve bilateral tutulum daha sık görülmekteydi. Yüksek riskli grupta bilateral tutulum 62 (%98,9) hastada izlenirken, diğer grupta 454 (%56,2) hastada tespit edildi. ($p<0,001$).Embolinin morfolojik özellikleri günümüzde klinik pratiğe ekstra fayda sağlamaması nedeni ile üzerinde durulmayan bir konudur. Hasta bazlı değerlendirmelerde yanıltıcı olabilse de yüksek riskli ve mortal grubun emboli yükünün iyi prognozlu gruba göre daha çok olması olağandır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları tek merkezli ve retrospektif bir değerlendirme olmasının yanı sıra incelediğimiz bazı değişkenler arasında eksik verilerin olmasıdır. Yine de, literatürde benzer çalışmalara bakıldığında çalışmaya dahil edilen olgu sayımız oldukça yüksektir.

6.SONUÇ

Charlson komorbidite indeksi pulmoner tromboemboli hastalarında hastane içi mortaliteyi ön görmede fikir verebilecek faktörlerden biridir. Ancak olguların erken mortalite risk değerlendirmesi Charlson komorbidite indeksine göre daha anlamlı bir prognostik öngörücü olarak saptanmıştır. Charlson komorbidite skoru 5,5'un üzerinde olan olgular olumsuz prognostik süreçler açısından daha dikkatli izlenmelidir. Yaş ve komorbiditeye bağlı olarak ayrılan PTE alt gruplarında CCI değeri farklı olabilir, bunun için daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. TÜRK TORAKS DERNEĞİ PULMONER TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU 2021. [cited 2023 Mar 19]; Available from: www.optimusyayincilik.com
2. Konstantinides S V., Meyer G, Galié N, Simon R Gibbs J, Aboyans V, Ageno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Respir J [Internet]. 2019 Aug 31 [cited 2023 Mar 19];54(3). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2019/08/29/13993003.01647-2019>
3. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Büller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. Semin Thromb Hemost [Internet]. 2014 Oct 31 [cited 2023 Apr 14];40(7):724–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25302681>
4. Editör Orhan Arseven K, Editör Yardımcıları Emel Kurt Oya İtil Doç Züleyha Bingöl Türk Toraks Derneği K. TEMEL AKCİĞER SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI TORAKS KİTAPLARI • SAYI 13 • OCAK 2020. In 2020.
5. wendelboe. Global Burden of Thrombosis: Table. Circulation Research, 118(9), 1340–1347 | 10.1161/circresaha.115.306841 [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 19]. Available from: <https://sci-hub.se/10.1161/circresaha.115.306841>
6. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Lancet (London, England) [Internet]. 2016 Dec 17 [cited 2023 Mar 19];388(10063):3060–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27375038/>
7. Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality. Thrombosis and Haemostasis, 118(03), 539–546 | 10.1160/TH17-08-0531 [Internet]. [cited 2023 Mar 19]. Available from: <https://sci-hub.se/10.1160/TH17-08-0531>
8. Hwang HG, Choi W Il, Lee B, Lee CW. Incidence and Risk Factors of Recurrent Venous Thromboembolism after Pulmonary Embolism. Tuberc Respir Dis (Seoul) [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 19];82(4):341. Available from: <http://pmc/articles/PMC6778736/>

9. Venous Thromboembolism in Adult Hospitalizations — United States, 2007–2009. 2012 [cited 2023 Mar 19]; Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6122a1.htm>
10. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* [Internet]. 2002 Apr 8 [cited 2023 Mar 19];162(7):747–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11926847/>
11. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation* [Internet]. 2011 Aug 30 [cited 2023 Mar 19];124(9):1012–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21824919/>
12. Zhao H, Li Y, Wu M, Ren W, Ji C, Miao H, et al. Seasonal variation in the frequency of venous thromboembolism: An updated result of a meta-analysis and systemic review. *Phlebology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Mar 19];35(7):480–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32036737/>
13. Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P, Wells PS, Verhamme P, Beyer-Westendorf J, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv* [Internet]. 2018 Apr 10 [cited 2023 Mar 19];2(7):788–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29632234/>
14. Jiménez D, De Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016 Jan 19 [cited 2023 Mar 19];67(2):162–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26791063/>
15. Nieto JA, Vicente JA, Prieto LM, Jiménez D, Bikdeli B, Rivas A, et al. Thirty-day outcomes in patients with acute pulmonary embolism who discontinued anticoagulant therapy before 90 days. *Am Heart J* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Mar 19];206:1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30273903/>
16. Ageno W, Haas S, Weitz JI, Goldhaber SZ, Turpie AGG, Goto S, et al. Characteristics and Management of Patients with Venous Thromboembolism: The GARFIELD-VTE Registry. *Thromb Haemost* [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 20];119(2):319–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30593086/>
17. Ángeles Blanco-Molina¹; Lidia Rota²; Pierpaolo Di Micco³; Benjamin Brenner⁴; Javier

Trujillo-Santos⁵; Angeles Ruiz-Gamietea⁶; Manuel Monreal⁷; for the RIETE Investigators*. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. Schattauer [Internet]. 2010 [cited 2023 Mar 20]; Available from: <https://sci-hub.se/10.1160/TH09-08-0559>

18. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2008 Apr [cited 2023 Mar 20];6(4):632–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18248600/>
19. Bartlett MA, Mauck KF, Stephenson CR, Ganesh R, Daniels PR. Perioperative Venous Thromboembolism Prophylaxis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Mar 20];95(12):2775–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33276846/>
20. Arseven Gülfar Okumuş Gül Öngen ON, Müsellim B, Arseven İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi O, Hastalıkları Anabilim Dalı Numan Ekim Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi G, Hastalıkları Anabilim Dalı Benan Müsellim İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi G, Hastalıkları Anabilim Dalı İ Kıvılcım Oğuzülgen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi G, et al. Pulmoner embolizm tanı ve tedavi uzlaşısı raporu 2015. 567:42.
21. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* [Internet]. 1998 Mar 23 [cited 2023 Mar 20];158(6):585–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9521222/>
22. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow?: treatment and prevention. *Chest* [Internet]. 2002 [cited 2023 Mar 20];122(5):1801–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12426286/>
23. Weingarz L, Schwonberg J, Schindewolf M, Hecking C, Wolf Z, Erbe M, et al. Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: results from the MAISTHRO registry. *Br J Haematol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2023 Mar 20];163(5):655–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24219332/>
24. A G, IC H, T E, Y B, OI O, N S, et al. Two common genetic thrombotic risk factors: factor V Leiden and prothrombin G20210A in adult Turkish patients with thrombosis. *Am J Hematol* [Internet]. 2001 [cited 2023 Mar 20];67(2):107–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11343382/>

25. Oguzulgen IK, Ekim NN, Akar N, Demirel K, Kitapci M. The role of thrombophilic risk factors in the severity of pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J* [Internet]. 2002 [cited 2023 Mar 20];19(4):709–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11999002/>
26. Stein PD, Afzal A, Henry JW, Villareal CG. Fever in acute pulmonary embolism. *Chest* [Internet]. 2000 [cited 2023 Mar 28];117(1):39–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10631196/>
27. George E, Kumamaru KK, Ghosh N, Gonzalez Quesada C, Wake N, Bedayat A, et al. Computed tomography and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism: part 2: prognostic value. *J Thorac Imaging* [Internet]. 2014 Jan [cited 2023 Mar 28];29(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24157622/>
28. Adhikari CM, Bishal KC, Khadka S. Clinical profile, management and outcome of pulmonary embolism in Shahid Gangalal National Heart Centre, Kathmandu, Nepal. *Egypt Hear J Off Bull Egypt Soc Cardiol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2023 Mar 29];70(1):41–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29622996/>
29. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* [Internet]. 1997 [cited 2023 Mar 29];112(4):974–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9377961/>
30. Tanni F, Akker E, Zaman MM, Figueroa N, Tharian B, Hupart KH. Eosinopenia and covid-19. *J Am Osteopath Assoc*. 2020;120(8).
31. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Mar 29];25(3):243–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22959541/>
32. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000 [cited 2023 Mar 29];162(6):2105–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11112122/>
33. Zubairi ABS, Husain SJ, Irfan M, Fatima K, Zubairi MA, Islam M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. *J Ayub Med Coll Abbottabad* [Internet]. 2007 [cited 2023 Mar 29];19(1):29–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10893356/>
34. Tapson VF, Ishaaya E. Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism.

- F1000Research [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 11];9. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32047618/>
35. Moores LK, Collen JF, Woods KM, Shorr AF. Practical utility of clinical prediction rules for suspected acute pulmonary embolism in a large academic institution. *Thromb Res* [Internet]. 2004 [cited 2023 Mar 30];113(1):1–6. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15081559/>
36. Lee AYY, Hirsh J. Diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Annu Rev Med* [Internet]. 2002 [cited 2023 Mar 30];53:15–33. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11818461/>
37. Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, Khokhlunov S, Surkova E. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2023 Mar 30];4(4):353–8. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24619817/>
38. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, Denberg TD, Fitterman N, Schuur JD. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* [Internet]. 2015 Nov 3 [cited 2023 Mar 30];163(9):701–11. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26414967/>
39. Pollack C V., Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O’Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 Feb 8 [cited 2023 Mar 30];57(6):700–6. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292129/>
40. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med* [Internet]. 2003 Aug 15 [cited 2023 Mar 30];115(3):203–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12935827/>
41. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* [Internet]. 2004 Apr 20 [cited 2023 Mar 30];140(8). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15096330/>

42. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Otero R, et al. [Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism]. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2004 Dec [cited 2023 Mar 30];40(12):580–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15574273/>
43. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies - PubMed [Internet]. [cited 2023 Mar 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19404542/>
44. Hendriksen JMT, Lucassen WAM, Erkens PMG, Stoffers HEJH, van Weert HCPM, Büller HR, et al. Ruling out pulmonary embolism in primary care: Comparison of the diagnostic performance of “gestalt” and the wells rule. *Ann Fam Med*. 2016 May 1;14(3):227–34.
45. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: The ADJUST-PE study. *JAMA*. 2014 Mar 19;311(11):1117–24.
46. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* [Internet]. 2014 Mar 19 [cited 2023 Mar 30];311(11):1117–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24643601/>
47. Douma RA, Le Gal G, Söhne 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* [Internet]. 2010 [cited 2023 Mar 30];340(7753):962. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20354012/>
48. Manzoni M, Reggiani M. A simplified diagnostic algorithm for the management of suspected pulmonary embolism: the YEARS study. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Mar 30];13(3):429–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29508225/>
49. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2023 Mar 30];123(6):1947–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796172/>
50. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, et al. 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* [Internet]. 2011 Dec 13 [cited 2023 Mar 30];124(24):2716–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22082681/>
51. Kaeberich A, Seeber V, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuß G, et al. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2023 Mar 30];45(5):1323–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25614162/>
 52. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Shetty A, Kabak B, Hosur S. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: A meta-analysis. *J Crit Care* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Mar 31];30(5):1151.e1-1151.e7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26111917/>
 53. Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, Rosset A, Turck N, Sanchez JC, et al. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. *Thromb Res* [Internet]. 2008 [cited 2023 Mar 31];121(5):617–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17716710/>
 54. Vanni S, Nazerian P, Bova C, Bondi E, Morello F, Pepe G, et al. Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2023 Mar 31];12(5):657–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27350628/>
 55. Kostrubiec M, Pływaczewska M, Jiménez D, Lankeit M, Ciurzynski M, Konstantinides S, et al. The Prognostic Value of Renal Function in Acute Pulmonary Embolism-A Multi-Centre Cohort Study. *Thromb Haemost* [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 31];119(1):140–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30597508/>
 56. 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):33–8.
 57. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Mar 30];22(10):1127–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26394330/>
 58. ADALET Ayşe MUDUN Seher Nilgün ÜNAL Doç Cüneyt TÜRKMEN I. NÜKLEER TIP

DERS KİTABI.

59. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). JAMA [Internet]. 1990 May 23 [cited 2023 Apr 1];263(20):2753–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2332918/>
60. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 1996 [cited 2023 Apr 2];154(5):1387–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8912753/>
61. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, Lindqvist A, Le Roux PY, Alatri A, et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 Apr 2];46(12):2429–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31410539/>
62. Koukouraki SI, Hatzidakis AA, Mitrouska I, Stathaki MI, Perisinakis K. Does lung perfusion scintigraphy continue to have a role in the clinical management of patients suspected of pulmonary embolism in the CT pulmonary angiography era? Ann Nucl Med [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Apr 2];32(10):709–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30178200/>
63. Waxman AD BM. Appropriate Use Criteria for Ventilation-Perfusion Imaging in Pulmonary Embolism: Summary and Excerpts - PubMed. J Nucl Med [Internet]. 2017 May [cited 2023 Apr 2]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28461589/>
64. Lapner ST, Kearon C. Diagnosis and management of pulmonary embolism. BMJ [Internet]. 2013 Feb 23 [cited 2023 Apr 2];346(7896). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23427133/>
65. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. Radiology [Internet]. 2008 Mar [cited 2023 Apr 2];246(3):941–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18195380/>
66. Stein PD, Hull RD. Multidetector computed tomography for the diagnosis of acute pulmonary

- embolism. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2007 Sep [cited 2023 Mar 31];13(5):384–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17940481/>
67. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2010 Aug [cited 2023 Mar 31];8(8):1716–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20546118/>
68. Mayo JR, Remy-Jardin M, Müller NL, Remy J, Worsley DF, Hossein-Foucher C, et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* [Internet]. 1997 [cited 2023 Mar 31];205(2):447–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9356627/>
69. Qanadli SD, El Hajjam M, Mesurolle B, Barre O, Bruckert F, Joseph T, et al. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology* [Internet]. 2000 [cited 2023 Apr 2];217(2):447–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11058644/>
70. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* [Internet]. 1992 [cited 2023 Apr 2];85(2):462–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1735144/>
71. 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* [Internet]. 2005 Jul 30 [cited 2023 Apr 2];331(7511):259–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16052017/>
72. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* [Internet]. 2002 Sep 1 [cited 2023 Apr 2];90(5):507–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12208411/>
73. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2003 [cited 2023 Apr 2];21(3):180–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12811708/>

74. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* [Internet]. 2000 Jun 20 [cited 2023 Apr 2];101(24):2817–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10859287/>
75. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Apr 2];29(9):907–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27427291/>
76. Fields JM, Davis J, Girson L, Au A, Potts J, Morgan CJ, et al. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Apr 2];30(7):714–723.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28495379/>
77. Lobo JL, Holley A, Tapson V, Moores L, Oribe M, Barrón M, et al. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 2];12(7):1020–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24766779/>
78. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzyński M, Kurnicka K, et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 2];7(6):553–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24412192/>
79. Pruszczyk P, Kuch-Wocial A, Szulc M, Torbicki A, Pacho R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* [Internet]. 2001 [cited 2023 Apr 2];85(6):628–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11359740/>
80. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, De Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest* [Internet]. 2008 [cited 2023 Apr 2];133(2):358–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17951624/>
81. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, Leo M, Rubin-Smith J, Bibi S, et al. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2014 Jan [cited 2023 Apr

- 2];63(1):16–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24075286/>
82. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2010 Aug [cited 2023 Mar 31];8(8):1716–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20546118/>
 83. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Chlebus M, Miśkiewicz ZC, Jedrusik P. Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Eur Heart J* [Internet]. 1995 [cited 2023 Apr 2];16(4):534–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7671900/>
 84. Torbicki A, Galié 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* [Internet]. 2003 Jun 18 [cited 2023 Apr 2];41(12):2245–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12821255/>
 85. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* [Internet]. 2006 Jun [cited 2023 Apr 3];95(6):963–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16732375/>
 86. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* [Internet]. 2005 Oct 3 [cited 2023 Apr 3];5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16202135/>
 87. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* [Internet]. 1998 Dec 15 [cited 2023 Apr 3];129(12):1044–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9867760/>
 88. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2008 [cited 2023 Apr 3];371(9621):1343–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18424324/>

89. Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Apr 3];14(9):1765–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27377039/>
90. Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Lamorte A, Grifoni S, Vanni S. Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Apr 3];13(4):567–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28540661/>
91. Cogo A, Lensing AWA, Koopman MWM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ* [Internet]. 1998 Jan 3 [cited 2023 Apr 3];316(7124):17–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9451260/>
92. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* [Internet]. 2010 Apr 6 [cited 2023 Apr 3];152(7):434–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20368649/>
93. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* [Internet]. 2006 Jan [cited 2023 Apr 11];113(4):577–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16432055/>
94. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2005 Oct 15 [cited 2023 Apr 11];172(8):1041–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16020800/>
95. 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* [Internet]. 2011 Oct [cited 2023 Apr 11];9(10):2115–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21848693/>
96. Geersing GJ, Erkens PMG, Lucassen WAM, Büller HR, Ten Cate H, Hoes AW, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ* [Internet]. 2012 Oct 27 [cited 2023 Apr 6];345(7880). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23036917/>

97. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* [Internet]. 2001 Jul 17 [cited 2023 Apr 6];135(2):98–107. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11453709/>
98. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* [Internet]. 1998 Dec 15 [cited 2023 Apr 6];129(12):997–1005. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9867786/>
99. A van B, HR B, MV H, PM H, K K, PW K, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* [Internet]. 2006 Jan 11 [cited 2023 Apr 6];295(2):172–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16403929/>
100. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Nov 29 [cited 2023 Apr 6];357(22):2277–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18046031/>
101. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* [Internet]. 2012 [cited 2023 Apr 6];141(2 Suppl):7S-47S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315257/>
102. Morris TA. New synthetic antithrombotic agents for venous thromboembolism: pentasaccharides, direct thrombin inhibitors, direct Xa inhibitors. *Clin Chest Med* [Internet]. 2010 Dec [cited 2023 Apr 9];31(4):707–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21047577/>
103. HR B, H D, MA G, M M, S M, MH P, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Oct 10 [cited 2023 Apr 10];369(15):1406–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991658/>
104. Weeda ER, Kohn CG, Peacock WF, Fermann GJ, Crivera C, Schein JR, et al. External Validation of the Hestia Criteria for Identifying Acute Pulmonary Embolism Patients at Low Risk of Early Mortality. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Apr 11];23(7):769–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27225840/>

105. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2023 Apr 11];24(3):230–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28452810/>
106. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* [Internet]. 1999 [cited 2023 Apr 11];27(3):540–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10199533/>
107. Green EM, Givertz MM. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Curr Heart Fail Rep* [Internet]. 2012 Sep [cited 2023 Apr 11];9(3):228–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22805893/>
108. Corsi F, Lebreton G, Bréchet N, Hekimian G, Nieszkowska A, Trouillet JL, et al. Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* [Internet]. 2017 Mar 28 [cited 2023 Apr 11];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28347320/>
109. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a “standard care” nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 1993 Nov 1 [cited 2023 Apr 11];119(9):874–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8214998/>
110. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* [Internet]. 2012 [cited 2023 Apr 11];141(2 Suppl):e419S–e496S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315268/>
111. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* [Internet]. 1987 [cited 2023 Apr 11];40(5):373–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558716/>
112. Quach S, Hennessy DA, Faris P, Fong A, Quan H, Doig C. A comparison between the APACHE II and Charlson Index Score for predicting hospital mortality in critically ill patients. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2009 [cited 2023 Apr 11];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19643010/>
113. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical

- Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Apr 11];91(1):8–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34991091/>
114. Kotlyarov S. The Role of Multidimensional Indices for Mortality Prediction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Diagnostics* (Basel, Switzerland) [Internet]. 2023 Apr 4 [cited 2023 Apr 14];13(7):1344. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37046562/>
 115. Varol Y, Hakoglu B, Kadri Cirak A, Polat G, Komurcuoglu B, Akkol B, et al. The impact of charlson comorbidity index on mortality from SARS-CoV-2 virus infection and A novel COVID-19 mortality index: CoLACD. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Apr 11];75(4):75. Available from: <https://pmc/articles/PMC7744887/>
 116. Ng ACC, Chow V, Yong ASC, Chung T, Kritharides L. Prognostic Impact of the Charlson Comorbidity Index on Mortality following Acute Pulmonary Embolism. *Respiration* [Internet]. 2013 [cited 2023 Mar 12];85(5):408–16. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/342024>
 117. Polo Friz H, Orenti A, Gelfi E, Motto E, Primitz L, Cavalieri d'Oro L, et al. Predictors of medium- and long-term mortality in elderly patients with acute pulmonary embolism. *Heliyon* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Apr 11];6(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32984589/>
 118. Zhou C, Wang YX, Zhong X, Yang ZH, Zhang M, Zhou HX, et al. [Risk factors associated with mortality in patient with non-high-risk pulmonary embolism and cancer and the prognostic value of Charlson comorbidity index]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* [Internet]. 2020 Aug 11 [cited 2023 Apr 11];100(30):2383–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32791816/>
 119. Fernández Bermejo LA, Gutiérrez Ortega C, Jareño Esteban JJ. Prognostic value of the Charlson index in mortality in patients with pulmonary embolism associated with cancer versus non-tumour pulmonary embolism. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2022 Mar 11 [cited 2023 Apr 11];158(5):201–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33836857/>
 120. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman M V., et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* [Internet]. 2018 Dec 14 [cited 2023 Apr 11];39(47):4186–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30339253/>
 121. Kempny A, McCabe C, Dimopoulos K, Price LC, Wilde M, Limbrey R, et al. Incidence,

- mortality and bleeding rates associated with pulmonary embolism in England between 1997 and 2015. *Int J Cardiol* [Internet]. 2019 Feb 15 [cited 2023 Apr 11];277:229–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30448018/>
122. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Apr 11];117(1):57–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27709226/>
 123. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1997 Nov 1 [cited 2023 Apr 11];30(5):1165–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9350909/>
 124. Branchford BR, Carpenter SL. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Front Pediatr* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 12];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29876337/>
 125. Büyüksirin M, Anar C, Polat G, Karadeniz G. Can the Level of CRP in Acute Pulmonary Embolism Determine Early Mortality? *Turkish Thorac J* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 11];22(1):4–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33646097/>
 126. Wong CCY, Chow WWK, Lau JK, Chow V, Ng ACC, Kritharides L. Red blood cell transfusion and outcomes in acute pulmonary embolism. *Respirology* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Apr 12];23(10):935–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29693295/>