



MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servis’inde Akut Pulmoner
Tromboemboli Tanısı Alan Hastaların Geriye Dönük Analizi

Dr. Ahmet AKSAKAL

Tıpta Uzmanlık Tezi

MUĞLA 2022



MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servis’inde Akut Pulmoner
Tromboemboli Tanısı Alan Hastaların Geriye Dönük Analizi

Dr. Ahmet AKSAKAL

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet DEMİR

Tıpta Uzmanlık Tezi

MUĞLA 2022

TEZ KABUL SAYFASI

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURUL KARARI

Protokol No : 210167

Karar No : 174

Araştırma Yürütücüsü	Araştırma Görevlisi AHMET AKSAKAL
Kurumu / Birimi	MUĞLA SITKI KOÇMAN EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ / ACİL TIP
Araştırmanın Başlığı	Muğla Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servisinde Akut Pulmoner Trombemboli Tanısı Alan Hastaların Geriye Dönük Analizi
Başvuru Formunun Etik Kurula Geldiği Tarih	09.07.2021
Başvuru Formunun Etik Kurulda İncelendiği Tarih	14.07.2021
Karar Tarihi	04.08.2021

KARAR : UYGUNDUR

AÇIKLAMA: Beyan edilen veri formlarının doğru çıkması şartıyla araştırmanın uygulanabilirliği konusunda bilimsel araştırmalar etiği açısından bir sakınca yoktur.

Prof.Dr. Hacım ÖLGÜN
Başkan

Prof.Dr. Kağan BAYAR
Üye

Prof.Dr. Nevin AKDOLUN BALKAYA
Üye

Prof.Dr. Özcan SAYGIN
Üye

Doç.Dr. Ahmet Salih SÖNMEZDAĞ
Üye

Doç.Dr. Cem ŞAHİN
Üye

Prof.Dr. Süleyman Cüneyt KARAKUŞ
Üye

TEŞEKKÜR

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, uzmanlık eğitimim süresince desteklerini asla unutmayacağım ve kapılarını hiç çekinmeden çalabileceğimi bildiğim değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Ethem ACAR'a, Sayın Doç. Dr. Yalçın GÖLCÜK'e, Sayın Doç. Dr. Birdal YILDIRIM'a ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Kıvanç KARAMAN'a, Çalışmalarında değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ahmet DEMİR'e,

Tez sürecinde ve her anımda yanımda olan her ihtiyacıma koşan, sevgisini ve yardımını hiç esirgemeyen hayatımın en güzel tarafı, canım eşim Dr. Merve SAVAŞ AKSAKAL'a,

Uzmanlık eğitimimde harikulade bir yeri olan, değerli kıdemlim, dostum, güzel insan Sayın Uzm. Dr. Halil Barış BAŞER'e,

Tezime olan katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Bahadır DEDE'ye,

Asistanlık süresince acil servisi bir aile evi haline getiren her birini ayrı ayrı sevdiğim dostlarım asistan arkadaşlarıma,

Acil serviste, birlikte çalışmaktan keyif aldığım hemşire, sekreter, personel ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma,

Tıp eğitimimde emeklerini hiç unutmadığım anneme, babama ve kardeşlerime,

En içten sevgilerimle, sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Akut pulmoner tromboemboli (PTE) için klinik özellikler ile laboratuvar parametrelerinden üretilmiş prognostik göstergeler ve risk sınıflamaları tanımlanmıştır. Doğru risk sınıflaması, uygun tedaviyi belirlemede ve tedavinin neden olabileceği komplikasyonların en aza indirilmesinde çok önemlidir. Bu çalışmada acil serviste PTE tanısı konulan olguların incelenmesi, acil servis başvuruları sırasında tespit edilebilen faktörlerin prognoza etkisini araştırmak ve akut PTE yönetimindeki bazı risk sınıflama modellerinin [Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2019 Akut Pulmoner Emboli Kılavuzu'nun önerdiği risk sınıflama algoritması (2019 ESC modeli), modifiye FAST skoru, Bova skoru] mortaliteyi öngörme performansını karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışma 1 Ocak 2018-1 Ocak 2021 tarihleri arasında Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Acil Servis'ine başvuran ve acil serviste PTE tanısı alan hastaları kapsamaktadır. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların sosyodemografik özellikleri, klinik özellikleri, görüntüleme yöntemleri ve sonuçları, laboratuvar parametreleri gibi veriler, hastane kayıt sistemi, muayene dosyaları, konsültasyon notları ve epikrizler incelenerek oluşturuldu. Mortalite ve prognozu tahmin etmede kullanılan, 2019 ESC modeli, Bova ve modifiye FAST skorları her olgu için kaydedildi.

Bulgular: Akut PTE tanısı kesinleşen 85'i kadın (%51.2) olan toplam 166 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. 20 olgunun (%12) acil servis başvurusundan itibaren 30 gün içinde hayatını yitirdiği, 146 olgunun (%88) ise yaşadığı tespit edildi. Bova skoru >4 puan kesme değeri alındığında mortalite tahmini açısından sensitivitesi %84.1, spesifitesi %58 ve eğri altındaki alan (EAA) değeri 0.797 bulunmuştur. Modifiye FAST skoru ≥ 3 kesme değeri alındığında mortalite tahmini açısından sensitivitesi %80.2, spesifitesi %61 ve EAA değeri 0.775'dir. 2019 ESC modelinin mortaliteyi tahmin etmede, sensitivitesi %85.2, spesifitesi %68.2 ve EAA değeri 0.776'dır. Bova skoru >4 puanlı kesme değeriyle orta yüksek riskli grupta olanlar düşük riskli olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek mortalite oranlarına sahipti (Log-rank testi= 21.321; $P < 0.001$). 2019 ESC modeli (Log-rank testi = 21.065; $P < 0.001$) ve modifiye

FAST skoru (Log-rank testi = 12.109; $P < 0.001$) ile tespit edilen orta yüksek riskli olguların mortalite oranı, düşük riskli olgulara göre daha yüksekti.

Sonuç: 71 yaşın üzerinde olmak, immobilizasyon, plazma laktat düzeyinin 2.1 mmol/L' den fazla olması ve mekanik ventilatör ihtiyacının olması PTE'de erken mortalite için bağımsız risk faktörleridir. Bova skorunun mortaliteyi öngörme performansı 2019 ESC modeliyle eşdeğer bulduk. Bova ve modifiye FAST skoru acil hekimlerinin orta-yüksek riskli hastaları kolayca belirlemelerine yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Pulmoner Emboli, Venöz Tromboemboli, Mortalite, Bova

ABSTRACT

Objectives: Clinical features of acute pulmonary thromboembolism (PTE) together with prognostic predictors and risk stratifications derived from laboratory parameters have been identified. Accurate risk stratifications is essential for determining the appropriate treatment and minimizing possible complications (related to the treatment). The aim of this study is to analyze the cases with acute PTE diagnosis that are confirmed in the emergency department (ED); investigate the influence of the factors, which were detected in the course of their admittance to the ED, over the prognosis and to compare the mortality prediction performances of certain risk stratification models regarding the management of acute PTE, such as the risk stratification algorithm proposed in 2019 European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for Acute Pulmonary Embolism (2019 ESC model), the modified FAST score and the Bova score.

Materials and Methods: This retrospective study is performed for the patients who were admitted to the Muğla Training and Research Hospital Adult Emergency Department and were diagnosed with PTE in the ED between 01.01.2018 and 01.01.2021. The data concerning the cases, namely sociodemographic factors, clinical features, imaging methods and their results, laboratory parameters, evaluated in this study were derived via thorough inspections of the patient registration system, medical examination files, consultation papers and epicrisis. The 2019 ESC model, the modified FAST and the Bova scores which were utilized for predicting the mortality and the prognosis of each case were reported.

Results: A total of 166 cases, of which 85 (51.2%) are female, with confirmed acute PTE diagnosis were included in this study. It was recorded that 20 of these cases (12%) died within 30 days from their admittance to ED and 146 cases (88%) remained. A cut-off value of >4 points for Bova score in terms of predicting mortality yielded a sensitivity of 84.1%, a specificity of 58% and an area under the curve (AUC) value of 0.797. A cut-off value of >3 points for modified FAST score in terms of predicting mortality yielded a sensitivity of 80.2%, a specificity of 61% and an AUC value of 0.775. The 2019 ESC model in terms of predicting mortality yielded a sensitivity of 85.2%, a specificity of 68.2% and an AUC value of 0.776. Having a cut-off value of

>4 points for the Bova score, intermediate-high-risk patients had significantly higher mortality rates than low-risk patients (Log-rank test= 21.321; $P < 0.001$). The mortality rates of the intermediate-high-risk cases determined via the 2019 ESC model (Log-rank test = 21.065; $P < 0.001$) and the modified FAST score (Log-rank test = 12.109; $P < 0.001$) were higher than of those with low-risk.

Conclusion: To be over the age of 71, immobilization, to have a plasma lactate level higher than 2.1 mmol/L and to receive mechanical ventilation are independent risk factors of early mortality in PTE. The prediction performance of the Bova Score for mortality was obtained to be equivalent to that of 2019 ESC model. Bova and modified FAST scores may prove to be instrumental to emergency physicians in detecting the intermediate-high-risk patients.

Keywords: Pulmonary Embolism, Venous Thromboembolism, Mortality, Bova

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL SAYFASI.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
TABLOLAR DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pulmoner Tromboemboli Tanımı.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	4
2.4. Patofizyoloji.....	7
2.5. Klinik Özellikler.....	8
2.6. Tanı Testleri.....	10
2.6.1. Elektrokardiyografi.....	10
2.6.2. Akciğer Grafisi.....	11
2.6.3. Arter Kan Gazı.....	12
2.6.4. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi.....	13
2.6.5. Ekokardiyografi.....	14
2.6.6. D-dimer.....	16
2.6.7. Kardiyak Biyobelirteçler.....	17
2.6.8. Diğer Laboratuvar Biyobelirteçler.....	18
2.6.9. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi.....	18
2.6.10. Akciğer Sintigrafisi.....	20
2.6.11. Pulmoner Anjiyografi.....	21
2.6.13. Manyetik Rezonans Anjiyografisi.....	22

2.6.12. Bilgisayarlı Tomografi Venografi.....	22
2.7. Klinik (Ön Test) Olasılık Değerlendirmesi.....	22
2.8. Tanı Algoritması.....	26
2.9. Tedavi Öncesi Prognostik Değerlendirme.....	28
2.10. Prognostik Değerlendirme Stratejisi.....	33
2.11. PTE’de Tedavi.....	35
2.11.1. PTE’ de Hemodinamik ve Solunumsal Destek Tedavisi.....	36
2.11.2. Antikoagülasyon.....	38
2.11.2. Reperfüzyon Tedavisi.....	41
2.11.3. Cerrahi Embolektomi.....	45
2.11.4. Vena Kava Filtreleri.....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	48
3.1. Araştırmanın Türü ve Etik Yönü.....	48
3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi.....	48
3.3. Çalışmaya Alınma Ölçütleri.....	48
3.4. Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri.....	48
3.5. Verilerin Toplanması ve Ölçümler.....	48
3.6. İstatiksel Analiz.....	50
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA.....	64
6. KISITLILIKLAR.....	67
7. SONUÇ.....	68
8. KAYNAKÇA.....	70

SİMGELER VE KISALTMALAR

PTE	Pulmoner tromboemboli
DVT	Derin ven trombozu
PE	Pulmoner emboli
VTE	Venöz tromboembolizm
PA	Pulmoner Arter
KTEPH	Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
BT	Bilgisayarlı tomografi
BTPA	Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiografi
V/P	Ventilasyon/Perfüzyon
USG	Ultrasonografi
EKO	Ekokardiyografi
EKG	Elektrokardiyogram
PERC	Pulmoner emboli dışlama kriterleri
RVD	Sağ ventrikül disfonksiyonu
RV	Sağ ventrikül
LV	Sol ventrikül
PAB	Pulmoner arter basıncı
PVD	Pulmoner vasküler direnç
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
TAPSE	Triküspit anüler düzlemde sistolik yer değiştirme (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion)
ProBNP	Pro-B tipi natriüretik peptid
NT-ProBNP	N-terminal pro-beyin natriüretik peptid
H-FABP	Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein
AKG	Arter kan gazı
SpO ₂	Pulse oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu
PaO ₂	Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
TTE	Transtorakal ekokardiyografi

PaCO ₂	Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PESI	Pulmoner emboli şiddet indeksi
sPESI	Basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
IV	İntravenöz
UFH	Unfraksiyone heparin
DMAH	Düşük moleküler ağırlıklı heparin
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
ELISA	Enzime bağlı immünosorbent test
PIOPED	Pulmoner Emboli Tanısının Prospektif Araştırılması
TnI	Troponin I
TnT	Troponin T
HU	Hounsfield ünitesi
rtPA	Rekombinant doku plasminojen aktivatörü
aPTZ	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
A-V	Arteriovenöz
AF	Atrial fibrilasyon
A-a	Alveoler- arteriyel
PaO ₂	Alveoler oksijen konsantrasyonu
PaO ₂	Arteriyel oksijen konsantrasyonu
INR	Uluslararası normalleştirilmiş oran (International normalized ratio)
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ECMO	Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu
KPR	Kardiyopulmoner resüsitasyon
YOAK	Yeni kuşak oral antikoagülanlar
IVC	İnferior vena kava

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Akut PTE kardiyojenik şok mekanizması

Şekil 2. PTE’de S1Q3T3 bulgusu

Şekil 3. PTE’de akciğer grafisi bulguları

Şekil 4. Venöz dopler kompresyon ultrasonografi

Şekil 5. BTPA görüntüsü, sağ pulmoner arterde tromboemboli

Şekil 6. Akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi

Şekil 7. Hemodinamik stabil olmayan hastada tanısal yaklaşım

Şekil 8. Hemodinamik stabil olan hastada tanısal yaklaşım

Şekil 9. Çalışmaya dahil edilen olguların aşamalarını gösteren akış şeması

Şekil 10. 2019 ESC yönetim algoritması, Bova ve Modifiye FAST skorlamalarının mortaliteyle ilgili ROC eğri analizi

Şekil 11. Bova skarlama sisteminin sağkalım eğrisi

Şekil 12. Modifiye FAST skarlama sisteminin sağkalım eğrisi

Şekil 13. 2019 ESC algoritması sağkalım eğrisi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Virshow Triadı ve Risk Faktörleri

Tablo 2. Venöz Tromboembolizm Risk Faktörleri

Tablo 3. PTE semptom ve bulgularının görülme sıklığı

Tablo 4. PTE’de EKG bulguları ve görülme sıklığı

Tablo 5. PTE’de sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren ekokardiyografi bulguları

Tablo 6. YEARS tanı algoritması

Tablo 7. BTPA avantajları ve dezavantajları

Tablo 8. Wells skorelama sistemi

Tablo 9. Revize edilmiş Genova skorelama sistemi

Tablo 10. Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (PERC)

Tablo 11. Akut PTE’de hemodinamik instabilite tanımı

Tablo 12. Orijinal ve Sadeleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi

Tablo 13. Bova skorelama sistemi

Tablo 14. FAST skorelama sistemi

Tablo 15. Pulmoner tromboemboli şiddeti ve erken mortalite risk sınıflandırması

Tablo 16. Ayaktan tedavi için Hestia soruları

Tablo 17. UFH tedavisinin aPTZ ile takibi

Tablo 18. Ülkemizde kullanılan DMAH ilaçlar ve dozları

Tablo 19. Trombolitik ilaçlar, dozları ve tedavi rejimleri

Tablo 20. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları

Tablo 21. PTE olgularının cinsiyete göre dağılımı ve mortalite ile ilişkisi

Tablo 22. PTE olgularının yaş dağılımı ve mortalite ilişkisi

Tablo 23. Olguların PTE açısından risk faktörlerinin dağılımı ve mortalite ile ilişkisi

Tablo 24. PTE'ye eşlik eden hastalıkların dağılımı ve mortalite ile ilişkisi

Tablo 25. PTE olgularının acil servise başvuru semptomları ve mortalite ile ilişkisi

Tablo 26. PTE olgularının acil servise başvurusu anındaki vital bulguları ve mortalite ile ilişkisi

Tablo 27. Olguların hemogram parametrelerinin mortalite ile ilişkisi

Tablo 28. Normal dağılımlı laboratuvar değerleri ve mortalite ilişkisi

Tablo 29. Normal dağılımlı olmayan laboratuvar değerleri ve mortalite ilişkisi

Tablo 30. Kan gazı parametrelerinin mortalite ile ilişkisi

Tablo 31. BTPA ve ekokardiyografi bulgularının mortalite ile ilişkisi

Tablo 32. Olguların yoğun bakım ünitesi yatışı olması ve mekanik ventilatör ihtiyacının olmasının mortalite ile ilişkisi

Tablo 33. Olguların modifiye Genova skorlarının mortalite ile ilişkisi

Tablo 34. Modifiye Genova, PESI, sPESI, Modifiye FAST ve Bova skorlarının mortalite ile ilişkisi

Tablo 35. Pulmoner tromboembolili hastalarda erken mortalite için regresyon analizi sonuçları

Tablo 36. 2019 ESC algoritması, Bova ve Modifiye FAST skorlamaların mortaliteyle ilgili ROC eğri analizi

Tablo 37. 2019 ESC algoritması, Bova ve Modifiye FAST skorlamalarının 30 günlük mortaliteyi tahmin etmede sensitivitesi ve spesifitesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner Tromboemboli (PTE), genellikle alt ekstremitte venöz sisteminden kaynaklanan trombüslerin, pulmoner arter ağacını değişik düzeylerde tıkamasıyla ortaya çıkan hastalıktır (1). Derin ven trombozu (DVT) ve PTE aslında birbirinden çok farklı klinik tablolar olmayıp, çoğu zaman birlikte değerlendirilir. Bu durum çoğu zaman venöz tromboembolizm (VTE) olarak ifade edilir. VTE tüm dünyada önlenebilir hastane ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biridir. Vasküler kaynaklı ölüm nedenlerinden miyokard infarktüsü ve beyin damar hastalığından sonra VTE gelmektedir (2). VTE insidansı yaş arttıkça artar ve özellikle 80 yaşın üzerinde pik yapar. Türkiye’de ve dünyada yaşlı nüfusunun giderek artmasından dolayı PTE sıklığı ve komplikasyonları gün geçtikçe artmaktadır (3, 4).

PTE, spesifik olmayan klinik sunumundan dolayı acil serviste tanı konulması zor bir hastalıktır ve atlanabilir. Güncel kılavuzlar ve tanı stratejileri tıbbın diğer birçok alanında da olduğu gibi, PTE teşhisinde ve yönetiminde de yoğun algoritmalar sunar. Fakat PTE’de hala anlaşılamayan gri alanlar vardır. Bu yüzden PTE tanısında ve yönetiminde optimal şüpheli ve deneyimli klinik karar vermek gerekir (5). Acil serviste PTE tanısı alan hastaların, hangilerinin kötü sonuçlanacağını öngörmek de zordur. PTE, hafif klinik bulgularla sonlanabilirken, kardiyojenik şok ve ölümle de sonuçlanabilir (6). PTE tanısı alan hastalarda kardiyojenik şokun eşlik etmesi, mortalite oranını %2’den %30’a kadar yükseltmektedir (7).

Acil serviste başlangıç tedavisinin asıl hedefi, oklüde pulmoner arterlerden (PA) akımın yeniden sağlanmasıdır. Ayrıca ölüm mekanizmasını oluşturan akut sağ ventrikül (RV) yetmezliğini ve obstrüktif şokun etkilerini geriye çevirmektir (8). PTE tanısı alan hastalar için serum biyobelirteçler de dahil olmak üzere risk sınıflama yöntemlerinin kullanılabilirliğini ve eşzamanlı kullanımını karşılaştırmak için veriler eksiktir (9). Mortaliteyi azaltmak ve etkin terapötik seçenekleri belirlemek için risk sınıflamaları oluşturmak gerekir. Olumsuz olay yaşama riski fazla olan hasta gruplarını belirlemek, bu hastalara uygulanacak tedavi seçeneklerini belirlemede katkı sağlayacaktır. Çok sayıda çalışma, çeşitli biyobelirteçlerin performansını, sağ ventrikül disfonksiyonunu (RVD) saptayan görüntüleme prosedürlerini, kombinasyon

modellerini ve akut PTE'li hastaların risk sınıflandırmasını belirlemek amacıyla klinik tahmin kurallarını araştırmak için literatürde yerini almıştır. Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI) ve basitleştirilmiş versiyonu olan (sPESI) halen en kapsamlı şekilde doğrulanmış klinik skorlamalardır (10). N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP) ile troponin gibi kardiyak biyobelirteçlerin, ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonunun kanıtı veya bilgisayarlı tomografide RV genişlemesinin (sağ/sol ventrikül oranı >1) gösterilebildiği görüntüleme prosedürlerinin ve bunların bazı kombinasyonlarının mortaliteye etkisi, bazı yazarlar tarafından araştırılmıştır (11,12).

Bu çalışmada, Muğla Eğitim Araştırma Hastanesi Erişkin Acil Servis'inde 1 Ocak 2018-1 Ocak 2021 yılları arasında acil serviste PTE tanısı alan hastaların retrospektif olarak hastane arşiv kayıtlarından taranarak, olguların sosyodemografik özelliklerinin, klinik özelliklerinin, serum biyobelirteçlerinin ve görüntüleme prosedürlerinin erken mortalite üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda PTE yönetimindeki bazı risk sınıflama modellerinin [2019 (Avrupa Kardiyoloji Derneği) ESC Akut Pulmoner Emboli Kılavuzu'nun önerdiği risk sınıflama algoritması (2019 ESC Modeli), modifiye FAST skoru, Bova skoru] PTE tanısı konulan acil servis hastalarında mortaliteyi tahmin etme performansının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Tromboemboli Tanımı

"Embolus" kavramı yunanca kökenli olup kama, tıkaç anlamına gelmektedir. Fakat bu terim henüz kanda serbest yüzen, tıkama potansiyeli olan anlamındadır. Kan damarını tıkaması ise "emboli" olarak adlandırılır. Emboli, 1848 yılında Rudolf Virchow'un kan pıhtıları üzerine yaptığı temel araştırmaların bir parçası olarak ortaya çıkmıştır (13). Emboli, kan damarını tıkayan materyale göre isimlendirilir (tümör embolisi, yağ embolisi, amniyon sıvı embolisi vb.).

Pulmoner Tromboemboli (PTE), genellikle alt ekstremité venlerinden kaynaklanan trombüslerin pulmoner arter ağacını değişik düzeylerde tıkamasıyla ortaya çıkan bir hastalıktır (1). Derin ven trombozu (DVT) ve PTE birlikteliği venöz tromboembolizm (VTE) olarak ifade edilmektedir. PTE'li hastaların yaklaşık % 70'inde DVT eşlik eder, kalan kısımda ise trombüsün kopmuş olduğu ve emboliye neden olduğu varsayılmaktadır. Alt ekstremitelerinde DVT saptanan hastaların neredeyse yarısında da semptomatik veya asemptomatik PTE görülür (14).

2.2. Epidemiyoloji

Ülkemizdeki VTE insidansını belirten veriler ne yazık ki eksiktir. Amerika Birleşik Devletlerinde, tüm yaş ve cinsiyete göre yıllık VTE insidansı yüzbinde 100-150, DVT insidansı yüzbinde 48, PTE insidansı yüzbinde 69 olarak tespit edilmiş olup sessiz seyrettiği düşünülen birçok PTE vakası olduğu bilinmekle birlikte bu insidans oranlarının aslında gerçek vaka sayısını göstermediği düşünülmektedir (15). Bu durum, bazı otopsi çalışmalarıyla da doğrulanmıştır (16). VTE riski yaşla artmaktadır. Artan her on yaş, VTE riskini 2-3 kat arasında arttırmaktadır (17). Ülkemizde ve dünyada yaşlı nüfusunun giderek artmasına bağlı olarak VTE insidansı da giderek artması beklenmektedir. Tüm dünyada vasküler kaynaklı ölümlerin en sık nedenlerinden ilk üçü, miyokart infarktüsü, beyin damar hastalığı ve VTE'dir. Daha spesifik olarak, her üçünün de ortak özelliği olan tromboembolik durumların, 2010 yılında dünya çapında her 4 ölümden 1'inden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (18). Amerika Birleşik Devletleri'nde, yılda 900.000'e kadar kişinin VTE geçirdiği ve bunlarla ilişkili olarak yılda 60.000-100.000 ölümün meydana geldiği tahmin

edilmektedir (19). PTE tanısı alan hastalarda kardiyojenik şokun eşlik etmesi, mortalite oranını %2'den %30'a kadar yükseltmektedir (7). 2001-2010 arası yapılan çalışmalarda, VTE görülme sıklığı artmasına rağmen PTE ile ilişkili ölüm oranı %3.3'ten %1.8'e düşme eğilimi göstermiştir (20). ABD'de yapılmış 21680 vakanın olduğu bir çalışmada, 4 haftalık vaka ölüm oranı, ilk VTE atağından sonra %11 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada olguların yarısında risk faktörleri yokken, diğer yarısında geçirilmiş cerrahi operasyon, travma, immobilizasyon veya kanser gibi risk faktörlerine sekonder gerçekleştiği görülmüştür (21). Avrupa ve ABD'nin 7 ülkesinde yapılan ICOPER çalışmasına göre, 3 aylık toplam ölüm oranı %17.4 olarak tespit edilmiştir (22).

2.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Derin ven trombozuna neden olan risk faktörleriyle PTE'nin veya VTE'nin risk faktörleri aynıdır. 1856 yılında Rudolf Virchow tarafından damar içi pıhtılaşmaya neden olan durumlar; damar endotel hasarı, hiperkoagülabilite ve venöz staz olarak tanımlanmıştır (Tablo 1). Risk faktörlerinin tromboza ne düzeyde yatkınlık oluşturabileceğini bilmek tromboz profilaksisinde önem taşımaktadır. Bu yüzden VTE risk faktörleri güçlü, orta ve düşük risk faktörleri şeklinde üç sınıfa ayrılmıştır. Büyük travma ve cerrahiler, alt ekstremitte kırıkları ve eklem onarımları VTE için güçlü risk faktörleridir (23). VTE risk faktörleri Tablo 2'de özetlenmiştir (24). Kanser en iyi bilinen risk faktörlerindendir. Östrojen içeren oral kontraseptif ilaçların kullanımı, üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen VTE risk faktörüdür (25).

<u>I- Vasküler Endotel Hasar</u> Cerrahi manipölasyon Santral kateterler Travma Vaskülit Miyokart İnfarktüsü, miyokardit Hipertansiyon Hiperkolesterolemi Homosistinüri Sigara	<u>II- İntravasküler Staz</u> Uzamış immobilizasyon İleri yaş Konjesif Kalp Yetmezliği Obezite Gebelik Venöz yetmezlik Şok İnmeler Geçirilmiş cerrahi
<u>III. Hiperkoagulabite</u>	
Polisitemi Trombosit anomalileri Orak hücreli anemi Malignite AT III eksikliği Protein C, protein S eksikliği Faktör V Leiden mutasyonu Protrombin gen mutasyonu Malignite	Gebelik ve postpartum dönem Oral kontraseptif kullanımı Östrojen tedavisi Nefrotik sendrom Heparin ile indüklenen trombositopeni İnflamatuvar barsak hastalıkları Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri Behçet hastalığı

Tablo 1. Virshow Triadı ve Risk Faktörleri

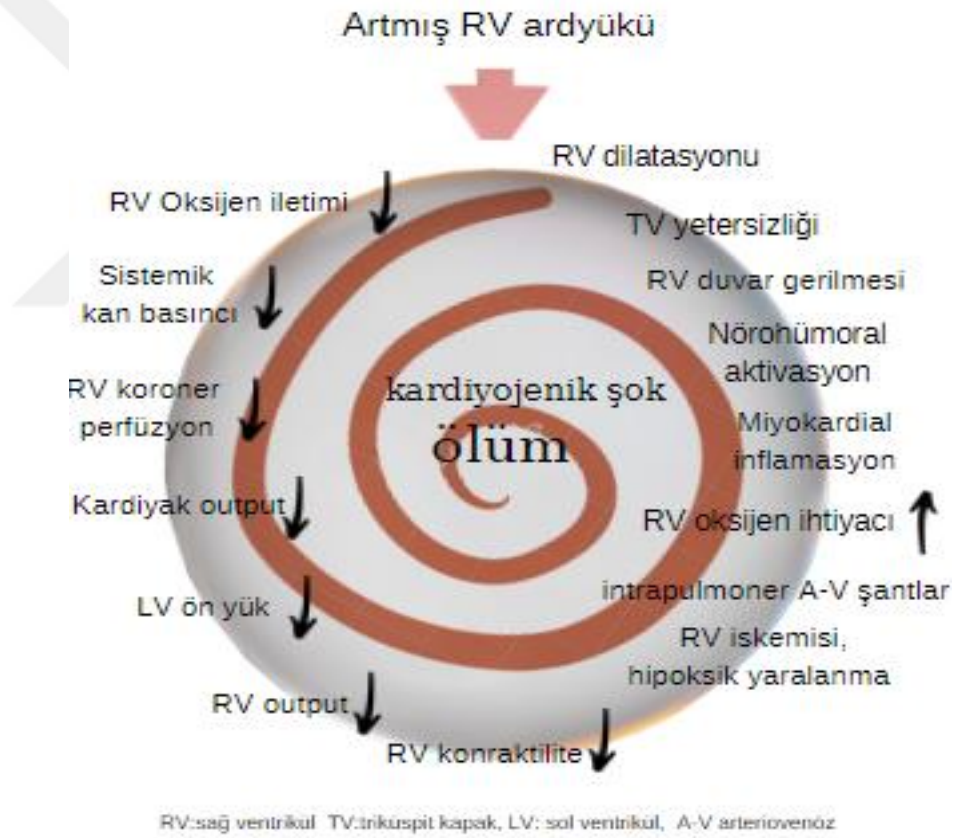
<u>I- Güçlü risk faktörü</u> Alt ekstremitte kırığı Kalp yetmezliği veya atriyal fibrilasyon nedeniyle hastaneye yatış (ilk 3 ay içinde) Kalça veya diz protez operasyonları Majör travma Miyokard enfarktüsü (ilk 3 ay içinde) Geçirilmiş VTE Omurilik yaralanması	<u>III- Düşük Risk Faktörü</u> Yatak istirahati >3 gün Diyabet hastalığı Arteriyel hipertansiyon Oturmaya bağlı hareketsizlik (uzun süreli araba veya uçak seyahati) Laparoskopik cerrahi Obezite Gebelik Venöz yetmezlik
<u>II- Orta risk faktörü</u> Otoimmün hastalıklar Kan transfüzyonu Santral venöz ve intravenöz kateterler Konjestif kalp yetmezliği veya solunum yetmezliği Eritropoez uyarıcı ajanlar Hormon replasman tedavisi İn vitro fertilizasyon Oral kontraseptif tedavi Postpartum dönem İnflamatuvar barsak hastalığı Kanser (metastatik hastalıkta en yüksek risk) İnmeye bağlı paralizi Yüzeyel ven trombozu Trombofili	

Tablo 2. Venöz Tromboembolizm Risk Faktörleri

2.4. Patofizyoloji

Akut PTE hem akciğerdeki gaz alışverişinde hem de dolaşımda anormalliklere yol açar. Akut basınç yüklenmesine bağlı olarak sağ ventrikül disfonksiyonu ve buna bağlı hemodinamik instabilite, PTE'de asıl ölüm nedenidir. Gaz alışverişinde bozulma bazı mekanizmalarla hipoksemiye neden olur. Pulmoner arter yatağının obstrüksiyonuna bağlı ventilasyon/perfüzyon (V/P) oranında bozulma, inflamasyona bağlı surfaktan disfonksiyonu ve atelektazi nedeniyle meydana gelen intrapulmoner şantlar hipoksemiye neden olur (26). Pulmoner arterin toplam kesit alanının yaklaşık 1/3 kadar kısmı trombüs tarafından tıkanır, pulmoner arter basıncı (PAP) artar (27). Bunun ardından pulmoner vasküler direnç (PVD) artar. PAP ve PVD'deki artış sağ

ventrikül dilatasyonuna ve interventriküler septumun sola doğru yer değiştirmesine neden olur (28). Sağ ventrikül miyokard hücrelerinin kasılma süresi uzar. Kardiyak miyositler zarar görür. Bu durum, nörohümorale aktivasyon ile inotropik ve kronotropik uyarılara yol açar. Miyositlerin kasılma özelliği kaybolur ve sağ ventrikül işlevsiz hale gelir. Azalmış kardiyak output, LV (sol ventrikül) çıkış volümünde azalmaya ve sonuçta hipotansiyona yol açar. Dolaşım kollapsı işte bu mekanizmayla gerçekleşir (29). Sistemik hipotansiyon bu süreçte önemli bir aşamadır. RV gerilmesi ve dilatasyonuna sekonder hasar gören miyokard hücreleriyle birlikte serum kardiyak biyobelirteçler yükselir. Bu durum klinik olarak hastalığın kötüye gittiğinin ilk habercisi olabilir. Akut PTE'nin RV miyokardında neden olduğu değişimler ve dolaşım kollapsına yol açan mekanizma Şekil 1'de özetlenmiştir (24).



Şekil 1. Akut PTE'de kardiyojenik şok mekanizması (24)

Pulmoner infarkt, her PTE'ye eşlik etmez, nadir görülen bir PTE sekelidir. Genelde küçük çaplı pulmoner arterlerin tıkanmasıyla daha uçtaki dokunun

kanlanması bozulur. Akciğerin oksijenlenmesi diğer organlardan farklıdır. Üç çeşit oksijen kaynağı bulunur: 1) Pulmoner arterler, 2) Bronşiyal arterler, 3) Hava yolu şeklindedir. Ana pulmoner arterlerin tıkanması, bronşiyal arter kanlanmasından dolayı pulmoner enfarktüse yol açmaz (29). Pulmoner infarkt, sol ventrikül yetmezliğinde veya hava yolu kanamalarında da görülebilir (30).

2.5. Klinik Özellikler

PTE semptomları, asemptomatik klinikten ani ölüme kadar değişen yelpazede klinisyenin karşısına çıkar. Klinik belirti ve bulgular PTE'ye spesifik değildir. Dispne, göğüs ağrısı, hemoptizi, presenkop veya senkop sıkça görülür. Genelde klinisyenler bu semptomların olduğu bir hastada PTE'den şüphelenir. Bazı çalışmalarda, PTE vakalarının yüzde 90'ında dispne, takipne ve göğüs ağrısı klinik semptom ve bulgularının en az birinin görüldüğü saptanmıştır (31). PTE'de görülen semptom ve bulgular ve bunların sıklığı Tablo 3'te özetlenmiştir. Fakat bunlar PTE olmayan hastalarda da yeterince sık görülen klinik semptom ve bulgular olduğu için PTE tanısı koymak, deneyimli ve optimal şüpheli klinik karar vermeyi gerektirir. Taşikardi, takipne ve hipotansiyon PTE'de sık saptanabilen bulgulardandır. Kanıtlanmış PTE'si olan hastaların yarısında taşikardi eşlik etmemiş ve yaklaşık üçte birinin vital bulgularının tamamen normal olduğu da görülmüştür. Bazen de klinik semptom ve bulgular, risk faktörleriyle kombine değerlendirilip PTE'den şüphelenilir. Bazı otopsi çalışmalarında PTE'den hiç şüphelenilmemiş olan vakalarda da PTE olduğu görülmektedir (32).

Göğüs ağrısı ikinci en sık semptomdur ve genellikle plöretik vasıflı göğüs ağrısı şeklinde görülür (33). Fakat tipik anjina tarzında da görülebilir. Göğüs ağrısının nedeni, emboliden birkaç gün sonra ortaya çıkan, embolinin distal tarafındaki pulmoner dokuda gelişen fokal infarktüsün sebep olduğu plevra irritasyonudur (34). Enfarktüssüz akut tromboemboli hastalarında spesifik olmayan belirtiler daha yaygındır. Takipne ve taşikardi sıklıkla tespit edilir, plöretik göğüs ağrısı bazen olabilir.

PTE'de görülen dispnenin ayırt edici özelliği, dinleme bulguları ve EKG değişikliği ile açıklanamayan ve göğüs radyografisinde net bir alternatif tanısı olmayan kısacası başka tanıyı düşündürmeyen dispne olmasıdır. Önceden sol kalp yetmezliği veya

kronik akciğer hastalığı olan hastalarda, mevcut dispnenin kötüleşmesi bazen PTE'nin tek belirtisi olabilir. Senkop nispeten daha nadir görülür. Senkop veya presenkop bazen azalmış kardiyak rezervin habercisi olabilir. Ayrıca hastaların yaklaşık % 1'inde nöbet veya inme benzeri bulgular görülebilir (35). Artan sağ ventrikül basıncıyla birlikte kalbin sağ tarafındaki trombüs eğer patent foremen ovale gibi bir oluşum varsa kalbin soluna geçer ve arteriyal sistem embolilerine neden olur. Buna "paradoksal emboli" adı verilir (36). Hipotansiyon eşlik eden olgular ise kardiyojenik şokun geliştiği en riskli grubu temsil eder. Semptomatik pulmoner tromboemboli hastalarının yaklaşık %70'inde eşlik eden DVT vardır ve bu vakaların dörtte birine kadar bulgu verir (37). Tersine, semptomatik derin ven trombozu olan hastaların en az üçte birinde de asemptomatik PTE bulunur (38). DVT ve PTE'nin klinik olarak beraber VTE şeklinde değerlendirilmesinin sebebi de budur.

Semptomlar	Sıklık(%)
Dispne	73
Plöretik göğüs ağrısı	66
Öksürük	37
Senkop	22
Hemoptizi	13
Bulgular	
Takipne	70
Ral	51
Taşikardi	30
Kardiyojenik şok	8

Tablo 3. PTE semptom ve bulgularının görülme sıklığı

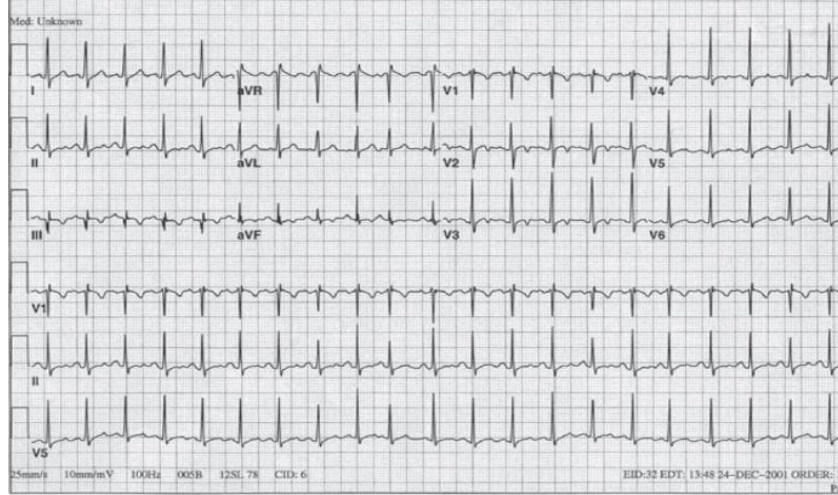
2.6. Tanı Testleri

2.6.1. Elektrokardiyografi:

PTE hastalarının EKG'lerinde en sık sinüs taşikardisi görülür (39). RV basınç yükü ile ilişkili olarak değişen düzeylerde non-spesifik EKG bulguları görülür. RV yüklenme bulguları ve pulmoner hipertansiyon olan hastalarda V1 derivasyonunda QR paterni, V1-V4 arası derivasyonlarında T negatifliği, S1Q3T3 (Şekil 2), inkomplet veya komplet sağ dal bloğu gibi EKG değişiklikleri görülebilir (40). Bu bulgular RV yüklenmesi görülen tüm hastalıklarda görülebilir. Yeni ortaya çıkan EKG bulguları olması, tanı açısından çok daha değerlidir. Hastaların yüzde 30'una yakın kısmında anormal EKG bulgularına rastlanmaz (41). PTE'de sık görülen EKG bulguları Tablo 4'te özetlenmiştir (42,43).

Spesifik olmayan ST ve T değişikliği	(%50)
Sinüs taşikardisi	(%44)
Sağ ventrikül yüklenme paterni(V1-V4 ters T dalgası)	(%34)
S1Q3T3 paterni	(%20)
Komplet veya inkomplet sağ dal bloğu	(%18)
Sağ atriyal genişleme (P pulmonale)	(%9)
Atriyal taşiaritmiler (AF, flutter, atriyal taşikardi)	(%8)

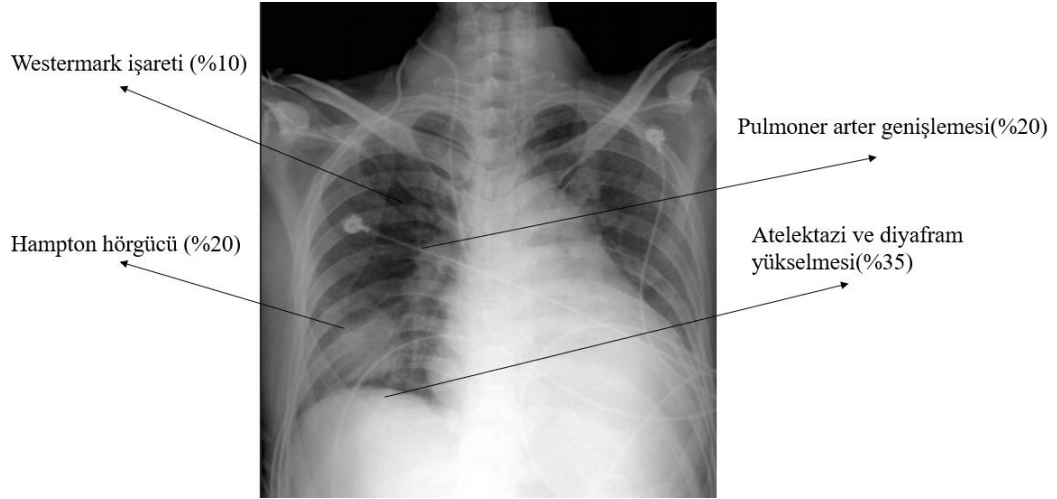
Tablo 4. PTE'de EKG bulguları ve görülme sıklığı



Şekil 2. PTE’de S1Q3T3 bulgusu (44)

2.6.2. Akciğer Grafisi:

Akciğer grafisi rutin istenen tetkikler arasındadır. Fakat asıl rolü PTE teşhisini koymak, doğrulamak veya dışlamak değildir. Ayırıcı tanıda PTE’deki kliniğe benzer bir klinikle gelen, pnömoni, pnömotoraks, plevral efüzyon, akciğerde tümöral oluşumlar, konjestif kalp yetmezliği gibi durumları teşhis etmekte kullanılır. Görülebilen bulguların hepsi nonspesifiktir ve sadece şüpheyi artırır. Akciğer parankiminin az kanlanması anlamına gelen oligemiye "westermark işareti" adı verilir. Pulmoner arter genişlemesinin görülebilen gölgesi (*Fleischner işareti*) ve atelektaziye bağlı diyafram yükselmesi de akciğer grafisinde görülebilir. Akciğer parankiminde tabanı plevraya denk gelen üçgen benzeri opasiteye "*Hampton hörgücü*" adı verilir. PTE’de akciğer grafisi bulguları Şekil 3’te özetlenmiştir.



Şekil 3. PTE’de akciğer grafisi bulguları (45)

2.6.3.Arteriyel Kan Gazı

Hipoksemi ve hipokapni çoğu hastada bulunur. Ancak hastaların neredeyse % 40’ı normal oksijen satürasyonuna sahiptir. Mekanik ventilatör ihtiyacı olmayan PTE’li hastalarda, sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük end-tidal karbondioksit seviyeleri görülür. Hastaların % 20’sinde alveoler-arteriyel oksijen gradyan normal aralıktadır.

Alveolar-Arteriyel Gradyan (A-a gradyan): Alveollerdeki oksijen konsantrasyonu (P_{AO_2}) ile arteriyel oksijen konsantrasyonu (P_aO_2) arasındaki fark anlamına gelmektedir. A-a gradyan, hipoksinin kaynağını belirlemede ve V/P uyumsuzluğunu tespit etmede kullanılır (46). Akciğerlerde fizyolojik bir V/P uyumsuzluğu vardır. Bu uyumsuzluk, kısmen, alveoller ve arteriyel kan arasındaki oksijen konsantrasyonunda hafif fark olmasının sorumlusudur. Yani hastanın yaşına göre değişen fizyolojik bir A-a gradyanı vardır. Bu değerden fazla veya az bir değer tespit edildiğinde artmış veya azalmış alveoler-arteriyel gradyan kavramından bahsedebiliriz (47,48). Beklenen A-a gradyanı şu denklemle tahmin edilebilir: $A-a \text{ gradyan} = (Yaş + 10) / 4$

2.6.4 Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

PTE'li hastaların yaklaşık % 70'inde DVT eşlik eder, kalan kısmında ise trombüsün kopmuş olduğu ve emboliye neden olduğu varsayılmaktadır. Alt ekstremitte DVT saptanan hastaların neredeyse yarısında PTE görülür (14). Alt ekstremitte doppler venöz ultrasonografisi, DVT tanısında venografiye göre kullanımı daha kullanışlı ve non invaziv bir yöntemdir. Yaygın olarak günümüzde DVT tanısında yerini almaktadır. Alt ekstremitte doppler venöz ultrasonografi duyarlılığı %90, özgüllüğü %95 saptanmış bir yöntem olup proksimal DVT'yi saptamada duyarlı ve güvenilir bir testtir (Şekil 4) (49,50).

Alt ekstremitte doppler venöz ultrasonografisi, özellikle gebelerde VTE tanısında kullanışlı bir tetkiktir. PTE şüphesiyle alt ekstremitte doppler venöz ultrasonografisi yapılan bir hastada DVT saptanması antikoagülan tedavi için yeterlidir ek teste gerek kalmayabilir. Ancak DVT saptanmaması PTE tanısını ekarte ettirmez. Bir DVT'yi teşhis etmek için doppler venöz ultrasonografinin kullanılabileceği iki yol vardır. Klasik yöntem, eğitimli radyolog tarafından elektif ultrasondur. İkinci seçenek ise işlemin yatakbaşı olarak acil hekimlerince yapılmasıdır. Son zamanlarda, birkaç çalışma, iyi eğitilmiş acil hekimlerinin alt ekstremitte DVT için sırasıyla %95 ve %96 duyarlılık ve özgüllük ile yatak başı ultrasonografisini tamamlayabileceğini göstermiştir (51-53).

Acil serviste yatakbaşı USG kullanımıyla, özellikle hemodinamik instabilitesi olan hastalarda alt ekstremitte doppler venöz ultrasonografisi ve eko-kardiyografinin beraber kullanımı, PTE tanısını koymada ve tedaviye başlamada hayati öneme sahiptir (54,55).



Şekil 4. Venöz dopler kompresyon ultrasonografi (56)

2.6.5 Ekokardiyografi

Transtorakik ekokardiyografi (TTE), orta ve yüksek riskli PTE’de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonunun veya dilatasyonunun tespit edilmesinde önem taşır. Ayrıca PTE ile benzer klinikle gelebilen; perikard tamponadı, hipovolemi, aort diseksiyonu, abdominal aort rüptürü, akut miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok, konjestif kalp yetmezliği gibi şoka neden olabilecek klinik tabloların ayırıcı tanısında kullanılır. Acil serviste yatak başı ekokardiyografi, tanıya yardımcı olmasının yanı sıra trombolitik kararı verilmesinde de önemlidir. RV genişlemesi, PTE’li hastaların dörtte birinden fazlasında bulunur ve hastalığın risk sınıflamasında faydalıdır (57).

TTE, akut PTE hastalarının tanısında %80’in üzerinde bir duyarlılığa sahiptir. Negatif prediktif değeri %40 civarındadır ve PTE’yi ekarte etmek için hala yetersizdir (58). 2016’ da yayımlanan bir çalışmaya göre PTE’de ekokardiyografi bulgularının sıklığı Tablo 5’te özetlenmiştir (59).

Sağ ventrikül dilatasyonu –%27
RV serbest duvar hipokinezisi – %27
McConnell'ın İşareti – %20
İnterventriküler septal düzleştirme (D-shape) – %18
60/60 işareti – %13

Tablo 5. PTE’de sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren ekokardiyografi bulguları

Sağ ventrikül dilatasyonu: En sık olarak PTE’de akut pulmoner arter basınç artışı veya onun takibinde kronik pulmoner hipertansiyondan kaynaklanır. Akut PTE’de en belirgin görülebilen ekokardiyografi görüntüsü genişlemiş bir sağ ventriküldür. RV’nin çapının LV çapına oranının 1’den büyük olmasıdır ($RV/LV >1$) (60).

McConnell'ın işareti: Artan sağ ventrikül basıncının sağ ventrikül duvarı üzerindeki dağılımı düzgün değildir. Artan stres nedeniyle serbest duvarın lokalize iskemisi ve hareket düzensizliği gelişir. RV'nin apikal bölümü, LV'nin yanındaki konumu nedeniyle bu strese maruz kalmaz. Sağ ventrikül apikal bölümünün hiperkinetikken, orta serbest duvarının hipokinezisine McConnell'ın işareti denir (61).

İnterventriküler septum düzleşmesi: İnterventriküler septum, yüksek sağ ventrikül basıncına sekonder sol tarafa doğru düzleşir. Parasternal kısa aks görüntüsünde yani LV’nin enine kesitinde dairesel bir şekle bürünür. İnterventriküler septumun "D" harfine benzer bu görünümü almasına "*D shape*" adı verilir (57,51).

TAPSE (Triküspit Kapağın Anüler Düzlemde Sistolik Yer Değiştirmesi): RV işlevinin pratik bir ölçüsüdür. Apikal dört boşluk görüntüsünde, triküspid kapağın diyastolün ucu ile sistolün ucu arasındaki dikey hareketin M modunda ölçülmesiyle elde edilir. Ölçümün 16 mm’den küçük olması anlamlıdır. Anormal TAPSE, kısa süreli mortalitenin artması ve yoğun bakımda kalış süresinin artmasının bağımsız olarak öngörücüsüdür (62,63).

60/60 işareti: Pulmoner arter hızlanma süresi 60 ms'den az ve triküspit yetersizliği akımının basınç gradyanı 60 mmHg'daha az olması şeklinde belirtilir. PTE tanısı için hassas değildir, ancak %94 spesifiktir (63).

2.6.6. D-dimer

D-dimer, bir fibrin proteininin yıkım ürünüdür ve fibrinolizin bir belirteci olarak kullanılır. İntravasküler bir trombotik olay sırasında yükselmesi beklenir (64). Enzime bağlı immünosorbent test (ELISA) kullanılarak ölçülür ve normal seviyesi çoğu laboratuvar da 500 ng/ml'den az olarak belirlenmiştir. Çeşitli çalışmalarda, d-dimer seviyelerinin yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (65). Birçok çalışmada, d-dimer seviyesinin önceden belirlenmiş kesme değerinden farklı olarak, 50 yaşın üzerindeki hastalarda yaşa göre ayarlanmış değerinin testin klinik yararlılığı artıracağı belirtilmiştir (66). Yaşa göre ayarlanmış D-dimer, [hasta yaşı (50 ve üzeri yaşlarda)]x10 ng/ml şeklinde hesaplanır (örneğin, 60 yaşındaki bir hasta için 600 ng/ml olarak hesaplanır). D-dimer; yaş, gebelik, 1 hafta öncesinde olan travma veya cerrahi öyküsü, karaciğer hastalığı, romatoid artrit, enfeksiyonlar ve malignite gibi çeşitli durumlarda da yükselebilir. Yanlış pozitifliği fazla olduğu için spesifik bir test değildir. PTE için düşük veya orta bir ön test olasılığı ile, normal bir d-dimer değerinin tanıyı dışlamadaki başarısının %100'e yakın olduğu gösterilmiştir. Bu durum, PTE şüphesi olan hastaların yaklaşık üçte birinin tanısını başka bir teste gerek kalmadan dışlar (67).

PTE şüphesi olan hastalarda d-dimer değerlerinin, klinik duruma göre belirlenmiş bir eşik değerinin daha faydalı sonuçlar verdiği YEARS tanı algoritmasıyla gösterilmiştir (68)(Tablo 6). Bu algoritmanın temel avantajı, BTPA görüntülemelerini PTE şüphesi olan tüm yaş gruplarında %14 azaltmasıdır. Aynı zamanda 3465 hastada yapılan bir çalışmada, YEARS algoritması, yaşa göre düzeltilmiş D-dimer ile güçlendirilmeye çalışılmış fakat yaşa göre düzeltilmiş D-dimer ile tanıya katkısı anlamlı bulunulmamıştır (69).

YEARS Kriterleri
1) DVT bulgusu olması
2) Hemoptizi varlığı
3) En olası tanının PE olması
D-Dimer Sınır Değerleri
• Herhangi bir YEARS kriteri varlığında = 500 ng/mL
• Herhangi bir YEARS kriteri yok ise = 1000 ng/mL

Tablo 6. YEARS tanı algoritması

2.6.7. Kardiyak Biyobelirteçler

Kardiyak troponin: Kardiyak troponin, miyokard hasarına çok spesifiktir ve esas olarak akut miyokard enfarktüsünün tanısında kullanılır. Aynı zamanda troponinin, akut miyokard enfarktüsü tanısı konmayan hastalarda da mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir (70, 71). Kardiyak troponinlerin, troponin I (TnI) veya troponin T (TnT), standart veya yüksek sensitif şeklinde formları vardır.

PTE yönetiminde kardiyak troponin yükselmesi muhtemel bir RVD'nin tahmininde prognostik önem taşır. Troponin, RVD'yi göstermede gayet spesifiktir fakat yeterince duyarlı değildir (72). Birkaç çalışmada, yüksek troponin değerlerinin, akut PTE'de bir aylık tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artırdığı öne sürülmüştür (73). PESI ve sPESI skorlarının, kardiyak troponin veya ekokardiyografideki sağ ventrikül disfonksiyonu bulgularıyla kombine kullanılması düşük, orta-düşük, orta-yüksek şeklinde risk sınıflamasında önem taşır (74).

Natriüretik peptidler: Beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro b tipi natriüretik peptid (NT-proBNP), kardiyomiyositler tarafından gerilmeye sekonder olarak salgılanır ve bu nedenle PTE'ye bağlı RVD'yi göstermede önem taşır. BNP ve/veya NT-proBNP, RVD'yi göstermede troponinlere göre daha duyarlıdır. Fakat troponinden daha az spesifiktir (72).

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein: Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), kardiyomiyositlerde yaygın olarak üretilen ve akut koroner sendromda salınan bir proteindir. Bir meta analizde, normotansif hastalarda yüksek H-FABP değerleriyle 30 günlük PTE ile ilişkili mortalitede artış bulmuştur. Ayrıca, tüm nedenlere bağlı ölümler, fibrinolitik tedavi ihtiyacı, endotrakeal entübasyon ve kardiyopulmoner resüsitasyon ihtiyacı da yüksek H-FABP değerleriyle ilişkili bulunmuştur (73). H-FABP, troponin ve BNP performanslarını karşılaştıran pek çalışma yoktur. Bir meta-analizde H-FABP'nin diğer biyobelirteçlere göre daha başarılı olduğu vurgulanmıştır (75). Fakat kullanımı diğer biyobelirteçlere göre daha azdır.

2.6.8. Diğer Laboratuvar Biyobelirteçleri

Laktat: Dokulara oksijen taşınmasında ya da dokularda oksijen kullanımında oluşan herhangi bir patoloji serum laktatını yükseltir. 2 mmol/L'den yüksek plazma laktat seviyesine sahip PTE'li hastalar, şok veya hipotansiyondan, sağ ventrikül disfonksiyonu olmasından veya yüksek kardiyak biyobelirteçlerden bağımsız olarak daha fazla ölüm riski altındadır (76).

Kreatinin ve GFR: Artmış serum kreatinin düzeyleri ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR), akut PTE'de tanı konulduktan sonraki ilk 30 gün içinde artmış mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (77).

Hiponatremi: Bazı çalışmalarda akut PTE'li hastalarda hiponatreminin kısa süreli mortalite ve prognozla ilişkili olduğu gösterilmektedir (78).

2.6.9. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

Godwin ve arkadaşları, 1980 yılında kontrastlı bilgisayarlı tomografide pulmoner emboliyi tanımlayan ilk kişilerdendi (79). 1990 yılında Pulmoner Emboli Tanısının Prospektif Araştırılması (PIOPED) çalışmasında Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA)'nin tanıdaki sonuçları yayımlanmıştır (80). BTPA, yüksek oranlı doğruluğu, ulaşılabilirliği, kullanılabilirliği, hızlı sonuçlanması ve çok düzlemsel rekonstrüksiyon yetenekleri nedeniyle akut PTE'nin tanısında ve yönetiminde en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir ve altın standarttır (81). Tablo 7'de avantajları ve dezavantajları özetlenmiştir. İntravenöz kontrastın verilmesinden

sonra çoklu dedektör bilgisayarlı tomografi tarayıcıları kullanılarak gerçekleştirilir. Çekim sırasında 40-80 ml intravenöz kontrast 4-5 ml/s'de enjekte edilir ve ardından aynı enjeksiyon oranında serum fizyolojik enjekte edilir. Önerilen kontrast hacmi, tarayıcının türüne olduğu kadar vücut alışkanlığına da bağlıdır. İntravenöz kontrast madde izleme tekniği, ana pulmoner arterdeki dansitenin, genellikle taban çizgisinin 100 HU üzerinde önceden belirlenmiş bir eşığe ulaştığında, görüntülemeyi zamanlamak için kullanılır. Görüntüleme, inspirasyon ve ekspirasyon sırasında oluşabilen akciğer tabanlarındaki hareket artefaktlarını azaltmak için kaudokranial yönde gerçekleştirilir (81,82,83). Son zamanlarda BTPA tarayıcılarının, akut PTE'nin tanısında duyarlılığı % 94-96 ve özgüllüğü % 94-100 değerlerine ulaşmakla birlikte subsegmental embolileri bile gösterebilecek özelliği bulunmaktadır (84). BTPA'da tespit edilebilen akut PTE'de hemodinamik bozulma belirtileri ve yüksek riskli hasta grubunu tanımlamak için birçok prognostik belirteç ortaya çıkmıştır. Böylece klinik yönetimin daha agresif tedaviye yönlendirilmesinde rol oynayabilir. PTE'nin hemodinamik bozulma düzeyini sınıflamak için belirtilen başlıca yöntemler sağ kalp gerilmesinin görüntüleme belirteçleri, pıhtı yükünün kantitatif ölçümü ve akciğer ventilasyon/perfüzyon ölçümleridir (85, 86). Sağ pulmoner arterde tromboemboli görünen bir BTPA görüntüsü Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. BTPA görüntüsü, sağ pulmoner arterde tromboemboli (87)

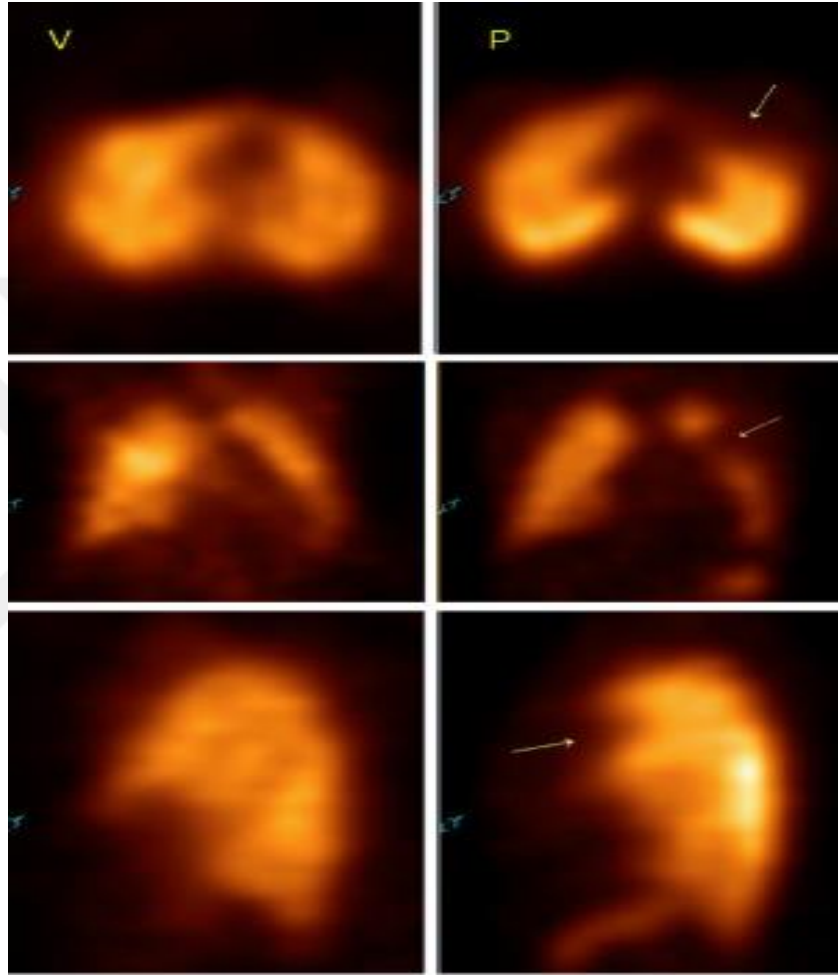
BTPA Avantajları
• Çoğu merkezde günün her saati ulaşılabilir • Mükemmel doğruluk (%95-%97) • Sonuçlanma süresi kısa • PTE dışında alternatif tanı sağlayabilir
BTPA Dezavantajları
• Radyasyona maruz kalma • İyot kontrastına maruz kalma • İyot alerjisi ve hipertiroidizmde sınırlı kullanım • Gebe ve emziren kadınlarda riskler • Böbrek yetmezliğinde kontrendikedir

Tablo 7. BTPA avantajları ve dezavantajları

2.6.10. Akciğer Sintigrafisi

Ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisi PTE şüphesinde kullanılan tanıya yardımcı bir testtir (Şekil 6). Perfüzyon görüntülemesinin ventilasyon ile birlikte değerlendirilmesi taramanın özgüllüğünü artırır. Klinikte akut PTE için klinik ve laboratuvar kaygıları varsa, önce bir göğüs radyografisi alınmalıdır. Göğüs radyografi bulguları normal veya normale yakın olarak kategorize edilirse veya pulmoner ödem bulguları varsa V/P sintigrafisi yapılır. Bu yüzden spesifik değildir. Özellikle akciğer grafisinde bulgu veren amfizem, pnömonik infiltrasyon, pnömotoraks, malignite gibi durumlar varlığında tanı konulması gecikmektedir. PIOPED II çalışmasında V/P sintigrafisi için 3 olasılıklı bir raporlama kriteri önerilmiştir. Yüksek olasılıklı bir V/Q taraması bir "PTE var" kategorisine alınmış, çok düşük ve normal PTE olasılığını gösteren sonuçlar ise "PTE yok" kategorisine alınmıştır. Taramaların yaklaşık %27'sini oluşturan düşük ve orta olasılıkları gösteren sonuçlar "tanısal olmayan" olarak değerlendirilmiştir (88). V/P sintigrafisi ile görüntülemenin faydaları daha

düşük radyasyon dozu, daha düşük maliyet ve kontrast maddeye ihtiyaç duyulmamasıdır. BTPA'dan kaynaklanan iyonize radyasyon dozu V/P sintigrafisinden kaynaklanan dozdan yaklaşık 5 kat daha fazladır (89). Bu yüzden gebelerin, kontrast madde alerjisi veya renal yetmezliği olan hastaların PTE açısından değerlendirilmesinde V/P sintigrafisi önerilir (90).



Şekil 6. Akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi (87)

2.6.11. Pulmoner Anjiyografi

Kateter yardımıyla yapılan pulmoner anjiyografi, akut PTE tanısında son çeyrek asırda altın standart olarak biliniyordu. Fakat günümüzde yerini invaziv olmayan BTPA'ya bırakmıştır. Ancak nadiren de olsa endovasküler tedavi düşünülen hastalarda veya BTPA ile tespit edilemeyen hastalarda, kateter pulmoner anjiyografi halen yapılmaktadır (91). Pulmoner anjiyografide invaziv yönteminin doğasına bağlı olarak %0.5 mortalite, %1 mortal seyretmeyen majör komplikasyon ve %5 minör

komplikasyon bildirilmiştir (36). Dezavantajları; invaziv olması, prosüdüre bağlı komplikasyonlar ve özellikle trombolitik uygulanacak hastalarda kanama riskinin yüksek olmasıdır. Kontrast madde alerjisi ve böbrek yetmezliği ve akut miyokart infarktüsü olanlarda kontraendikedir.

2.6.12.Bilgisayarlı Tomografi Venografi

Bir kontrast madde enjeksiyonundan sonra yapılan görüntülemelerde özellikle alt ekstremitelerdeki DVT varlığı gösterilebilir. PTE tanısında çekilen BTPA ile aynı anda venografili multidetektör tomografi çekim yapılabilir. Artmış radyasyon maruziyeti ve kompresyon ultrasonografi ile benzer doğru sonuçları olması nedeniyle bu yöntemin kullanımı sınırlıdır (92).

2.6.13.Manyetik Rezonans Anjiyografisi

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA) tekniğinin akut PTE'yi göstermede, iyonize radyasyon içermemesi ve kullanılan kontrast maddenin iyotlu kontrast maddeler kadar nefrotoksik olmaması bakımından umut vericidir. Fakat düşük duyarlılığı ve çoğu acil durumda ulaşılabilirliğin ve kullanılabilirliğinin az olması nedeniyle halen klinik kullanıma hazır değildir. Ayrıca MRA görüntülemelerinin özellikle distal PTE'leri neredeyse %30'lara varan bir oranda saptayamaması nedeniyle PTE tanısını dışlamada yetersiz bulunmuştur (93,94).

2.7. Klinik (Ön Test) Olasılık Değerlendirmesi

Semptom ve klinik bulguların, VTE yatkınlık faktörleriyle beraber olan klinik tahmin kuralları, PTE şüpheli hastalarda, tanı stratejisi sağlamaktadır (24). Ayrıca PTE şüpheli hastaları risk gruplarına göre ayırmak, gereksiz görüntülemelerin önüne geçmektedir. Amaç PTE olasılığını, düşük, orta ve yüksek riskli veya basitleştirilmiş versiyonlarıyla düşük ve yüksek riskli risk katmanlarına ayırmaktır. Bu ön test değerlendirme, tanı algoritmalarının ilk adımı olarak klinik görüş (gestalt) ve/veya tahmin kuralları kullanılarak yapılabilir. Gestalt ve/veya tahmin kuralı ile yapılan risk sınıflamasında yaklaşık olarak, düşük riskli grubun % 10, orta riskli grubun % 30 ve yüksek riskli grubun % 65 olasılıkta olması beklenebilir. Herhangi bir ön test kullanılarak yapılan tahminin, hiç yapılmamasından daha iyi olduğu görülmüştür (95). Klinik gestaltın akut PTE'li hastalarda tahmin gücü, standartlaştırılmış klinik tahmin

kurallarından daha düşük değildir (95). Gestalt veya klinik görüş hekimin, hastanın semptom ve bulgularıyla ve/veya laboratuvar, akciğer grafisi ve EKG gibi rutin değerlendirmeler ile tahmin ettiği PTE olasılığını değerlendirmesidir. Bu durum çeşitli çalışmalarla da doğrulanmıştır. Fakat klinik standardize edilemediği için ön test veya tahmin kuralları geliştirilmiştir. En sık kullanılan tahmin kuralları, revize edilmiş *Genova* ve *Wells* kurallarıdır (96,97). Her iki tahmin kuralının da klinik uygulamada kolaylığı açısından basitleştirilmiş versiyonları da kabul görmüştür (98,99). PTE şüphesi olan hastaların büyük bir kısmında PTE'yi güvenle dışlayabilir özellikteki Wells kuralı, Wells ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (100) (Tablo 8). Wells kuralı kriterlerinin arasında hastanın özgeçmişi ile cevaplayabildiğimiz sorular ve klinik bulgularının yanı sıra "en olası tanı PTE mi?" şeklinde sorusuyla nesnel olmayan bir klinik görüş ögesi bulunmaktadır (101,102). Wells ile revize *Genova* kurallarının karşılaştırıldığı birkaç çalışmada, *Genova* kuralının performansının Wells kuralınıninkine eşdeğer olduğunu gösterilmektedir (103,104) (Tablo 9). Bununla birlikte, bu yöntemlerin hiçbiri (gestalt, *Charlotte* (105,106), *Genova*, Wells) test sonrası olasılığını % 1'in altına çekmek için yeterli değildir (107). Nefes darlığı veya göğüs ağrısı ile başvuran her hastada PTE tanısını dışlamaya çalışmak gereksizdir. Komplikasyonlara ve maliyetlere yol açar. Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (PERC), acil servis hastalarında, PTE'yi klinik durumlarıyla, güvenli olarak ve ileri test yapmadan dışlamak amacıyla geliştirilmiştir (106) (Tablo 10). PERC kuralları, hastanın 50 yaşın altında olması, kalp hızının 100 atım/dakika'nın altında olması, oda havasındaki O₂ satürasyonunun %94'den büyük olması, hemoptizisinin olmaması, östrojen kullanımının olmaması, geçirilmiş VTE atağının olmaması, tek taraflı bacak şişliğinin olmaması, son 4 haftada geçirilmiş cerrahi veya travma öyküsünün olmaması gibi 8 kriterden oluşmaktadır. Bu 8 kriterin hepsi sağlanıyorsa PTE riski % 0-1.4 bulunmuştur (108). PTE tanısı güvenle dışlanabilir ve ek test yapmaya gerek yoktur. Fakat en az bir kriter sağlanmıyorsa d-dimer düzeyi bakmak ve/veya ileri test yapmak gerekmektedir.

Bulgular	Orijinal versiyon	Basit versiyon
DVT semptom ve bulguları varlığı	3	1
En olası tanının PTE olması	3	1
Operasyon/immobilizasyon (son 4 hafta içinde)	1.5	1
Geçirilmiş VTE öyküsü	1.5	1
Nabız sayısı >100 atım/dakika	3	1
Hemoptizi	1	1
Malignite varlığı	1	1
Toplam puan		
Düşük riskli olasılık	< 2	0-1: PTE olası değil ≥2: PTE olası
Orta riskli olasılık	2-6	
Yüksek riskli olasılık	>6	
PTE olası değil	≤ 4	
PTE olası	> 4	

Tablo 8. Wells skarlama sistemi

Bulgu	Orijinal versiyon	Basit versiyon
> 65 yaş	1	1
Daha önce DVT veya PTE 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 atım/dakika	3	1
Kalp hızı >95 atım/dakika	5	2
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya ödem	4	1
Toplam puan		
Düşük olasılık	0-3	0-1
Orta olasılık	4-10	2-4
Yüksek olasılık	≥11	≥5
PTE olası değil	0-5	0-2
PTE olası	≥6	≥3

Tablo 9. Revize edilmiş Genova skarlama sistemi

Yaş < 50
Oda havasındaki O ₂ saturasyonu ≥ 95
Kalp hızı <100 atım/dakika
VTE öyküsü yok
Son 4 haftada geçirilmiş cerrahi veya travma yok
Hemoptizi yok
Östrojen kullanımı yok
Tek taraflı bacak şişliği yok

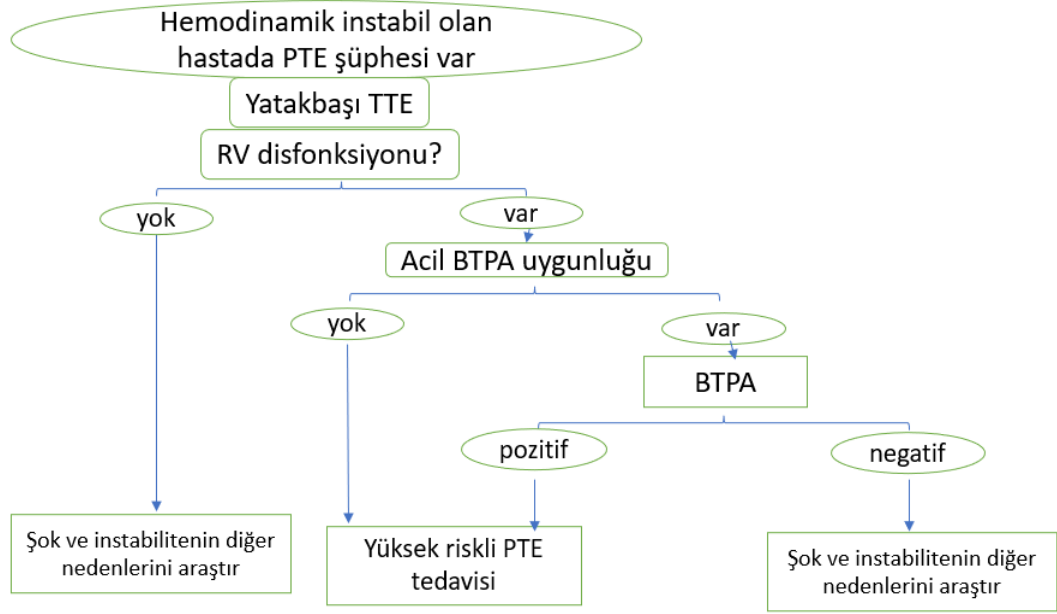
Tablo 10. Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (PERC)

2.8. Tanı Algoritması

Bir hastada PTE tanısını araştırmak için, akciğerdeki bir trombusün yaratabileceği bir semptom veya bulgu olması gerekir. Bu, açıklanamayan dispne, göğüs ağrısı, hemoptizi veya senkop gibi semptomlar; taşikardi, hipotansiyon, düşük oksijen saturasyonu gibi bulgular da olabilir. PTE düşündürebilecek bir semptom veya bulgu yoksa ve/veya gestalt tahmini çok düşük (<%2) ise PTE açısından ileri araştırmaya gerek yoktur. VTE yatkınlık faktörlerinin olup olmaması bu sonucu değiştirmez (44).

Yüksek riskli PTE hastaları akut şok indükleyici taşikardi, hipotansiyon, takipne, hipoksemi, hipokapni, akut sağ kalp yetmezliği ve hatta kardiyak arrest ile de gelebilir (109, 110). PTE şüphesi olan bazı hastaların hemodinamisi, BTPA'ya gidecek kadar stabil olamayabilir. Bunun gibi hemodinamik olarak instabil hastalarda, yatak başı ekokardiyografi, sağ ventrikül disfonksiyonunu değerlendirmek ve perikardiyal tamponad, konjesif kalp yetmezliği gibi şok tablosunun ayırıcı tanımlarını değerlendirmek için endikedir. Hemodinamisi stabil olmayan ve bu yüzden BTPA çekilmesi mümkün olmayan hastalarda, ekokardiyografide tespit edilebilen sağ ventrikül disfonksiyon bulguları, fibrinolitik ile acil reperfüzyon tedavi

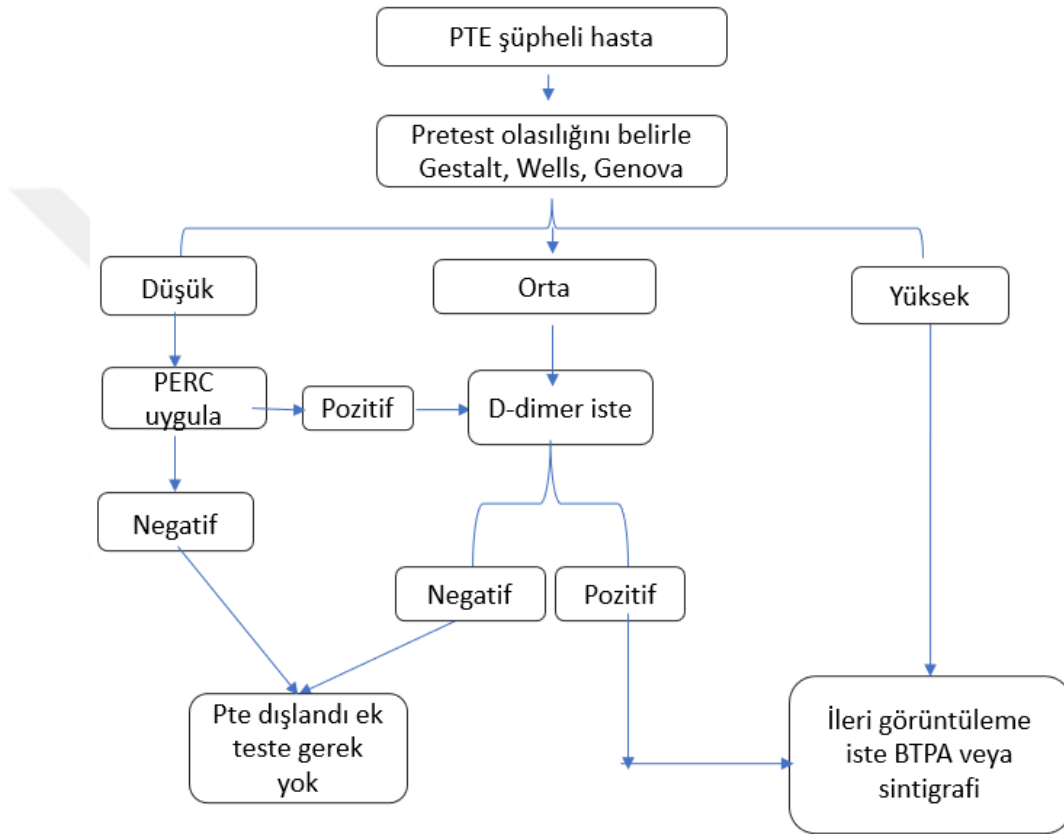
endikasyonu oluşturur (24). Hemodinamik açıdan stabil olmayan hastada tanı algoritması Şekil 7’de özetlenmiştir.



Şekil 7. Hemodinamik açıdan stabil olmayan hastada tanısal yaklaşım (24)

Hemodinamik olarak stabil hastaların, PTE riski bakımından düşük, orta veya yüksek olasılık olarak kategorize edilmesine izin vermek için gestalt, Wells skoru, basitleştirilmiş Wells skoru veya revize edilmiş Genova skoru gibi klinik tahmin kuralları uygulanır (110–112). PTE riski açısından gestalt ve/veya klinik tahmin kurallarıyla düşük riskli olarak tanımladığımız bir hasta için sonraki adım, PERC kurallarını hesaplamaktır. (Şekil 8) Eğer 8 kriterde sağlanıyorsa ek teste gerek yoktur. Fakat en az bir kriter sağlanmıyorsa sonraki adım, hastadan D-dimer düzeyi bakmaktır. D-dimer 500 ng/ml'nin üstünde veya yaşa göre ayarlanmış versiyonunun kesme noktasından yüksekse ileri görüntüleme yapmak gerekmektedir. Orta riskli PTE şüpheli bir hastada d-dimer düzeyi bakılır, normalse dışlanır. D-dimer düzeyi yüksekse veya pretest sonrası PTE olasılığı yüksek riskliyse, bir sonraki adım görüntülemedir.

V/P taraması, gebelerde, böbrek yetmezliği olan veya bilinen kontrast madde alerjisi olan bir hastada BTPA yerine tercih edilen bir seçenek olabilir. Alt ekstremité kompresyon ultrasonografisinde tanı açısından uygun bir seçenektir, iyonize radyasyon içermez. PTE semptomları olan bir hastada DVT'yi tespit etme olasılığı %40'dan azdır. Fakat bu durum, doğrudan PTE tanısı koymak anlamına gelir.



Şekil 8. Hemodinamik stabil olan hastada tanısal yaklaşım

2.9. Tedavi Öncesi Prognostik Değerlendirme

Bir PTE, tesadüfen bulunan subsegmental trombüs ile asemptomatik olabileceği gibi, kardiyojenik şok ve multisistem organ yetmezliği ile komplike olup daha şiddetli bir kliniğe de sebep olabilir. Prognozu belirlemede, hızlı ve doğru risk sınıflaması gerekmektedir. Akut PTE'nin yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) ve düşük riskli (nonmasif) şeklinde mortalite risklerine göre sınıflandırılması, doğru

tedavinin doğru hasta grubuna sağlanmasında ve tedavinin neden olabileceği komplikasyonların en aza indirilmesinde çok önemlidir. Yüksek risk altında olan hastaları belirlemek, hemodinamik instabilitenin klinik değerlendirmesine dayanmaktadır. Hemodinamik instabilite tanımı Tablo 11’de açıklanmıştır. Hemodinamik açıdan stabil olan PTE hastalarında, komorbid durumların ve klinik bulguların, tek başına parametre olarak kullanılması, PTE ile ilgili erken mortalite riskini belirlemek ve tedavi kararını vermek için yeterli olmayabilir. Bu yüzden akut PTE hastalarının yaşı, cinsiyeti, klinik semptomları, bulguları ve komorbid durumların çeşitli kombinasyonlarıyla, erken mortalite açısından değerlendirilmesine izin veren prognostik skorlar oluşturulmuştur. Bunlardan en kapsamlı onaylanmış olanları: Pulmoner Emboli Şiddeti İndeksi (PESI) ve onun basit versiyonu sadeleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddeti İndeksi (sPESI)’dir (Tablo 12) (113–116). PESI ve sPESI, akut PTE’de klinik parametrelere dayalı, kolayca hasta başında hesaplanabilir şekilde tasarlanmış bir puanlama sistemi olarak, prognozu tahmin eder ve terapötik karar verme sürecine yardımcı olur. RV disfonksiyon ve kardiyak gerilmenin biyobelirteçleri olan natriüretik peptidler (117) ve kardiyak troponinler (118, 119) tek başlarına düşük özgüllüğe ve düşük pozitif prediktif değerlere sahiptir. Kendi başlarına agresif tedavi rejimlerine geçmede bilgi sağlamazlar. Klinik semptom ve bulgularının, görüntüleme ve laboratuvar parametrelerinin kombinasyonu şeklinde risk sınıflaması amacıyla oluşturulan bazı skorlamalar tanımlanmıştır. Bova skoru (120–122) ve FAST skoru (123–125) birçok kohort çalışmasıyla doğrulanmış iki skorlama sistemidir. Bova skoru, yüksek kardiyak troponin, ekokardiyografi veya BTPA’da tespit edilebilen sağ ventrikül disfonksiyonu, sistolik kan basıncının 90-100 mmHg arasında olması, kalp atım hızının ≥ 110 atım/dakika şeklinde 4 bulgulu puanlama sisteminden oluşmaktadır (Tablo 13). FAST skoru ise, H-FABP (veya yüksek sensitif troponin T), senkop ve taşikardi gibi üç parametreden oluşmaktadır (Tablo 14).

Hemodinamik İnstabilite
Kardiyopulmoner arrest Kardiyopulmoner resüsitasyon ihtiyacı
Obstrüktif şok Sistolik kan basıncının <90 mmHg veya hastanın sıvı açığı olmamasına rağmen kan basıncını 90 mmHg'nin üzerinde tutmak için vazopressör tedavi ihtiyacı olması ve Son organ hipoperfüzyonu (bilincin kötüleşmesi, serum laktat seviyesinin artması, soğuk,nemli, terli cilt,oligüri/anüri)
Dirençli hipotansiyon Yeni gelişen aritmi, hipovolemi veya sepsise bağlı olmadan sistolik kan basıncının <90 mmHg veya 15 dakika aralıklarla ölçülen sistolik kan basıncının 40 mmHg'dan daha fazla düşmesi

Tablo 11. Akut PTE'de hemodinamik instabilite tanımı

Orijinal ve Sadeleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi		
Parametre	PESI	sPESI
Yaş	Yıl olarak yaş	>80yaş 1
Erkek cinsiyet	10	-
Kanser	30	1
Konjesif kalp yetmezliği	10	
KOAH	10	1
Kalp hızı ≥ 100 atım/dakika	20	1
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	30	1
Solunum sayısı >30 /dk	20	-
Ateş <36 °C	20	-
Bilinç bulanıklığı	60	-
SpO ₂ <90	20	1
Toplam puan		
PESI		
Sınıf 1. ≤ 65 ,	30 gün içinde mortalite %0-1.6	
Sınıf 2. 66-85,	30 gün içinde mortalite %1.7-3.5	
Sınıf 3. 86-105,	30 gün içinde mortalite %3.7-7.1	
Sınıf 4. 106-125,	30 gün içinde mortalite %4-11.4	
Sınıf 5. >125 ,	30 gün içinde mortalite %10-24.5	
sPESI		
Düşük risk: 0	30 gün içinde mortalite %1	
Yüksek risk: ≥ 1	30 gün içinde mortalite %10	

Tablo 12. Orijinal ve Sadeleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi

Bova Skoru		
Parametre		Skor
Yüksek kardiyak troponin		2
RV işlev bozukluğu (TTE veya BTPA)		2
Kalp hızı ≥ 110 atım/dakika		1
Sistolik kan basıncı 90-100 mmHg		2
Risk sınıfları		
Düşük risk	0-2	≤ 4
Orta-düşük risk	3-4	
Orta-yüksek risk	>4	>4

Tablo-13. Bova skarlama sistemi

FAST Skoru		
Parametre		Skor
H-FABP ≥ 6 ng/ml veya yüksek kardiyak troponin		1.5
Senkop		1.5
Kalp hızı ≥ 100 atım/dakika		2
Risk sınıfları		
Düşük risk	≤ 3	
Orta-yüksek risk	>3	

Tablo 14. FAST skarlama sistemi

2.10. Prognostik Değerlendirme Stratejisi

Hipotansif veya kardiyojenik şoktaki hastaları yüksek riskli (masif) olarak sınıflandırmak için bir skorlama sistemine, RVD bulgusuna veya yüksek troponin düzeylerine ihtiyaç yoktur. Kardiyopulmoner resüsitasyon ihtiyacı, son organ hasarı eşlik eden hipotansiyon ve pozitif inotrop gerektiren dirençli hipotansiyon durumlarından en az biri olan hastalar instabil ve yüksek riskli kabul edilir. PESI ve sPESI skorları, 30 günlük mortalite artışı olan normotansif PTE'li bir sınıfı temsil eder. Aynı zamanda, artan kardiyak troponin ve beyin tipi natriüretik peptit, akut PTE'li normotansif hastalarda 30 günlük artan mortalite ve olumsuz prognozla ilişkilidir. PTE hastalarında, TTE'de veya BTPA'da görülebilen bir RVD bulgusu, yüksek kardiyak troponin düzeyleri ile benzer oranda olarak, herhangi bir nedenle ölüm için risk yüksekliği ile ilişkilidir (12, 126). Normotansif hastalar arasında PESI ve sPESI skorlarına ek olarak kardiyak biyobelirteçler ve RVD bulgusu, orta riskli (submasif), düşük riskli (nonmasif) PTE'den ayırır (Tablo 15.). PESI sınıf 1-2 veya sPESI=0 bulunan akut PTE hastaları düşük riskli olarak, PESI sınıf 3-4 veya sPESI ≥ 1 bulunan hastalar orta riskli olarak belirlenir. Normotansif orta riskli hastalarda, TTE'de veya BTPA'da RVD bulgusu olması ve kardiyak troponin artışı olanlar orta-yüksek risk sınıfında yer alır. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2019 Akut Pulmoner Emboli Kılavuzu önerisi olarak, orta-yüksek riskli sınıfta olan hastaların, antikoagülan tedavi ile birlikte hemodinamisini yakından takip etmek gerekmektedir (24).

Erken Mortalite Riski	Hemodinamik İnstabilite	PESI sınıf 3-4 veya sPESI ≥ 1	BTPA veya TTE'de RVD	Artmış kardiyak troponin
Yüksek risk	+	+	+	+
Orta-yüksek risk	-	+	+	+
Orta-düşük risk	-	+	biri pozitif veya ikisi de negatif	
Düşük risk	-	-	-	Opsiyoneldir İstendiyse negatif olmalı

Tablo 15. Pulmoner tromboemboli şiddeti ve erken mortalite risk sınıflandırması (24)

Düşük riskli olarak sınıflanan akut PTE'li hastaların mortalite riski düşüktür. Fakat hastaların PTE risk sınıflamasında düşük riskli grupta olması taburculuk ve ayaktan tedavi kararı için tek başına yeterli değildir (127). Hestia kriterleri güvenli taburculuk için geliştirilen bir kontrol listesini temsil eder (Tablo 16.). Sorulardan en az birinin cevabı "evet" ise hasta en az 24 saat içinde taburcu edilemez. 2008-2010 yılları arasında yapılan bir çalışmada, aynı gün içinde ayaktan antikoagülan reçete edilerek taburcu edilen akut PTE'li hastalarda 3 aylık tekrarlayan VTE oranının %2 olduğu görülmektedir (128). Hestia kriterleri, hastane içi veya 30 günlük mortalite açısından düşük risk altındaki PTE hastalarını tanımlamak için kabul edilebilir bir tahmin doğruluğuna sahiptir (128).

Ayaktan tedavi için Hestia soruları
Hasta hemodinamik olarak instabil mi?
Tromboliz veya embolektomi gerekli mi?
Aktif kanama veya kanama için yüksek risk var mı?
O ₂ 'siz satürasyonu >%90'nın üzerinde olması için 24 saatlik O ₂ desteği gerekir mi?
Tanıyı antikoagülan tedavisinden sonra mı aldı?
>24 saat intravenöz analjezi gerektirecek şiddetli ağrı var mı ?
>24 saat hastanede tedavi olması gereken medikal veya sosyal sebep var mı?
Hasta 30 ml/dk'dan az kreatinin klirensine mi sahip?
Ağır karaciğer yetmezliği var mı ?
Hasta gebe mi?
Dökümanite edilmiş heparinle indüklenmiş trombositopenisi var mı ?
En az bir tanesinin cevabı evetse hastaneye yatarak tedavi olmalıdır.

Tablo 16. Ayaktan tedavi için Hestia soruları (36)

2.11. PTE'de Tedavi

PTE tanısında, klinik ön testlere göre yüksek veya orta olasılık bulunan hastalara, kanama riski düşükse tanı sürecinin bitmesini beklemeden antikoagülan tedavi başlanmalıdır (24). PTE tanısı konulan hastaların erken mortalite ve majör olay açısından yüksek, orta veya düşük riskli olarak sınıflandırılması, özellikle fibrinolitik tedavi kararında, antikoagülan seçiminde, hastaneye yatış kararında ve diğer destek tedavileri açısından önem taşımaktadır (129–131). Bu nedenle kolay hesaplanabilir ve doğru risk sınıflaması, doğru tedavinin başlanmasında ve bakım kalitesini artırmada önem taşır. PTE tanısı kesinleşen hastalarda, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya unfraksiyone heparin (UFH) gibi ilk seçilen antikoagülanın, en az beş gün

boyunca uygulanması önerilir. Takibinde "*international normalized ratio*" (INR) ≥ 2 olacak şekilde ilk 24 saat içinde oral antikoagölan olan varfarin, kanama riskine göre 5 mg veya 10 mg tablet şeklinde hastanın tedavisine eklenir. Ardışık olarak iki gün INR değeri 2.0-3.0 arasında bulunduğunda, heparin veya DMAH kesilir ve tedaviye sadece varfarin veya yeni kuşak oral antikoagölanlarla en az üç ay boyunca devam edilir (129).

2.11.1. PTE' de Hemodinamik ve Solunumsal Destek Tedavisi

Oksijen Tedavisi ve Ventilasyon: Hipoksemi, genellikle orta ve yüksek riskli PTE hastalarında, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu ve gaz alışveriş dengesizliği sonucu oluşan sık görülen ve düzeltilmesi gereken önemli bir durumdur. Bu hastalarda, hipokseminin düzeltilmesi için nazal kanül veya yüz maskesi ile veya gerekirse mekanik ventilasyon (non-invaziv veya invaziv) ile verilen oksijen tedavisi, artan pulmoner vasküler direnç ile gelişen sağ ventrikül iskemisini önlemede önem taşır. Oksijen destek tedavisinin hedefi, oksijen saturasyonunu $\geq 90\%$ olacak şekilde tutmaktır (132). Mekanik ventilasyon ile verilen pozitif basınç toraks içi basıncı arttırarak venöz dönüşün azalmasına, hipotansiyonun derinleşmesine neden olabilir. Bu nedenle mekanik ventilatördeki ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP), plato basıncı ve tidal volüm dikkatli ayarlanmalıdır. İnspiryum sonu plato basıncı 30 cmH₂O'nun altında ve tidal volüm 6 mL/kg olacak şekilde tercih edilmelidir (24). RV yetmezliği olan hastalarda sıklıkla hipotansiyon gelişmesi klinik tabloyu daha da kötüleştirir. Endotrekeal entübasyon sırasında uygulanan sedasyon ve indüksiyon ajanlarıyla ve pozitif basınçlı ventilasyon sırasında hastalar daha da hipotansif hale gelebilirler. Endotrakeal entübasyonda sedasyon ve indüksiyon için hipotansiyon yapmayan ajanlar tercih edilmeli ve mümkünse hastalarda yüksek akımlı nazal oksijen veya noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tercih edilmelidir (133).

Akut Sağ Kalp Yetmezliği Tedavisi: Akut basınç yüklenmesine bağlı sağ ventrikül disfonksiyonu ile akut RV yetmezliği ve buna bağlı gelişen hemodinamik instabilite, yüksek riskli PTE vakalarında asıl ölüm nedenidir. PTE'ye bağlı hemodinamik instabil olan hastalarda sıvı infüzyonu, hemodinamik durumu iyileştirebilir. Bunu gösteren bir çalışmada eğer düşük santral venöz basınç mevcutsa, ılımlı bir (≤ 500 mL) sıvı infüzyonu tedavisiyle kardiyak indeksin artabileceği

öngörülmüştür (134). Bununla birlikte, intravenöz sıvı tedavisiyle aşırı volüm yüklenmesi, sağ ventrikül yetmezliğini kötüleştirip kardiyak outputun azalmasına neden olmaktadır (135). Deneysel hayvan çalışmalarında da aşırı volüm yüklenmesinin hiçbir faydası olmadığı gibi sağ ventrikül fonksiyonlarını daha da kötüleştirdiği görülmektedir (136). Özetle, bu çalışmalar, özellikle ortalama arter basıncı 60 mmHg'nin altında olan hastalarda, aşırı hacim yüklemesinden kaçınmaya özen göstererek, 10-12 mmHg'lik bir santral venöz basınç hedefiyle 15-30 dakika boyunca 500 ml bir sıvının yüklenmesini gerektirir (135). Acil serviste yatak başı ultrasonografi yardımıyla vena kava inferiorun kollabe olabilirliği değerlendirilerek santral venöz basınç hakkında fikir sahibi olunabilir. 12 mmHg'den daha yüksek santral venöz basınç veya yatak başı ultrasonografi ile vena kava inferiorun kollabe olmaması gibi bulgular varlığında, daha fazla sıvı tedavisi verilmemelidir.

Sıvı tedavisinden sonraki ikinci adım, ortalama arter basıncını makul değerlere ulaştırabilmek için tedaviye vasopressör ajan eklemektir. Norepinefrin, pulmoner vasküler direnci değiştirmeden ventrikül sistolik fonksiyonlarını ve koroner perfüzyonu iyileştirir. Bu nedenle norepinefrin 0,2–1,0 µg/kg/dk dozuyla, akut PTE vakalarında ilk tercih pozitif inotrop ilaçtır (136,137). Dobutamin, 2–20 µg/kg/dk dozuyla sağ ventrikül kasılabilirliğini artırır, venöz dönüşü azaltır. Arteriyel dilatasyon yaptığı için, tek başına, vazopressör ajan olmadan kullanılması hipotansiyonu kötüleştirebilir (138).

Mekanik Dolaşım Desteği ve Oksijenasyon (ECMO): Yüksek riskli PTE hastalarında gelişen dolaşım kollapsı veya kardiyopulmoner arrest durumunda veno-arteriyel ECMO ile mekanik kardiyopulmoner desteğin, cerrahi embolektomiye kadar geçici kullanımı, sağkalımı artırmaktadır (139–143). Fakat teknik kullanım zorluğu ve özellikle fibrinolitik uygulanan hastalarda bir kateterin açılmasıyla kanama riskinin artmasından dolayı, günümüzde ECMO ile birlikte cerrahi embolektomi gibi tedavi seçeneklerinin kullanılması önerilmektedir (144).

Kardiyak Arrest Gelişen Vakalarda İleri Yaşam Desteği: Yüksek riskli akut PTE hastalarında kardiyopulmoner arrest gelişebilir. Kardiyak arrest gelişen PTE'li hastalarda ileri yaşam desteği için mevcut kılavuzlara uyulmalıdır (145). Ayrıca fibrinolitik tedavi düşünülmelidir. Fibrinolitik ilaç uygulanacaksa,

kardiyopulmoner resüsitasyona (KPR) ara vermeden en az 60-90 dakika boyunca resüsitasyona devam etmek gerekir. KPR sırasında uygulanacak optimal fibrinolitik ajan seçimi ve dozlama bakımından yeterli kanıt bulunmamaktadır (146).

2.11.2.Antikoagölasyon

Akut PTE'de mortaliteyi ve nüksleri azaltmak, prognozu iyileştirmek için antikoagölün tedavinin erkenden başlanması faydalı olduğu kanıtlanmıştır (147). Akut PTE varlığının yüksek klinik şüphesi ve kanama riskinin düşük olduğunda doğrulanmamış tanıda bile hastalara antikoagölün tedavi başlanmalıdır (110). Ek terapötik yöntemler göz önüne alındığında bile, kontrendike olmadıkça antikoagölasyon geciktirilmemelidir (148). İlk başlanacak antikoagölün seçimi, risk sınıflaması, hastaya ait klinik faktörleri (karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve kanama riski) ve klinisyenin yorumu dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. Fibrinolitik tedavi, embolektomi veya mekanik dolaşım desteği gibi ileri tedavilerin düşünüldüğü orta ve yüksek riskli PTE vakalarında, girişimsel ve cerrahi ekiplere optimal yönetim esnekliği sağladığı için unfraaksiyone heparin (UFH), tercih edilen uygun antikoagölüdür. Hastaya başlanacak ilk antikoagölün tedavi, intravenöz UFH veya subkutan DMAH veya subkutan fondaparinux gibi parenteral antikoagölünlerden biriyle sağlanır. Sonrasında 24 saat içinde tedaviye genellikle oral varfarin eklenir (149–151). Tedaviye en az üç ay devam edilir.

Unfraaksiyone Heparin (UFH): UFH, antikoagölün aktivitesini antitrombine bağlanarak ve faktör Xa inhibisyonu yaparak ortaya çıkarır. Plazma yarılanma ömrü doza bağlı olarak 30 ile 180 dakika arasında değişir. İntravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Heparinin intravenöz olarak bir defada yükleme dozundan sonra idame infüzyon şeklinde uygulanması önerilir. Başlangıçta yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin intravenöz bolus uygulanır. Ardından, 18 IU/kg/saat veya 1300 IU/saat hızda, %5'lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyona geçilir. Heparinin terapötik aralığı çok dar olduğundan, antikoagölün etkisi ve kanama riski, aPTZ ile yakından izlenmelidir (152). Hedef aPTZ değeri başlangıç değerinin 1.5 katı olmalıdır (153) (Tablo 17). Akut yüksek riskli PTE'de tercih edilmesi gereken antikoagölün UFH'dır. Trombolitik tedavi sonrasında veya embolektomi uygulanacak hastalarda idame UFH infüzyon tedavisi tercih edilmelidir.

Değişken	Heparin dozu
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus, sonra 18 IU/kg/saat infüzyon
aPTZ < 35 sn (1.2x 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 > 95 sn (>3.0 x kontrol)	İnfüzyon hızını 1 saat durdur, sonra 3 IU/kg/saat azalt
aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı	

Tablo 17. UFH tedavisinin aPTZ ile takibi (36)

Son bir ay içinde operasyon öyküsü, kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği, ciddi trombositopeni ile birlikte antiplatelet ajan kullanma öyküsü gibi durumlarda kanama riski yüksek görülmüştür. Heparin sodyuma karşı alerjisi olan hastalarda, ağır trombositopeni varlığında, dissemine intravasküler koagülasyonda, kontrol edilemeyen aktif kanamalarda ve intrakraniyal kanama kuşkusunda unfraksiyone heparin kesin kontrendikedir.

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (DMAH): DMAH'ların UFH'dan farkı, çok daha güçlü olmaları ve faktör Xa'ya 1000 kat daha fazla inhibisyon sağlamalarıdır. Yarı ömürleri UFH'dan 2-4 kat daha uzundur. DMAH'lar subkutan yolla, vücut ağırlığına göre uygulanır. VTE profilaksisi amacıyla kullanılan dozları genellikle günde iki kez verilmekle birlikte günde tek doz uygulanan preparatları da mevcuttur. Ülkemizde kullanılan DMAH ilaçlar ve dozları Tablo 18.'de mevcuttur. Majör kanama ve nüks açısından DMAH'ların diğer antikoagülanlara göre daha avantajlı olduğu yakın zamanda yapılan bir meta analizde bildirilmiştir (154).

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
Dalteparin	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
Bemiparin Na	115 IU/kg/24 saat	0.54-2.03
DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin.		

Tablo 18. Ülkemizde kullanılan DMAH ilaçlar ve dozları (36)

Fondaparinuxs: Akut PTE'de, majör kanama ve heparin ile indüklenmiş trombositopeni gelişme riski daha düşük olduğundan ilk başlanacak antikoagülan için, DMAH ve fondaparinuxs iyi bir tercihtir (155,156). Fondaparinuxs başlandığında faktör anti-Xa ve aPTZ seviyelerini izlemeye gerek kalmaz. Fondaparinuxsun akut PTE'de tedavi dozu 50 kg'ın altında olan hastalarda 5 mg/gün, 50-100 kg arasında olan hastalarda 7.5 mg/gün, 100 kg'ın üstünde olan hastalarda 10 mg/gün'dür. Diğer parenteral antikoagülanlar gibi fondaparinuxs tedavisi de en az beş gün devam edilmelidir.

K Vitamini Antagonistleri (KVA): En çok bilinen ve en fazla tercih edilen ajan "varfarin sodyum"dur. Varfarin, etkisini karaciğerde K vitaminine bağlı olarak salgılanan pıhtılaşma faktörlerinin (protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X) sentezlerini inhibe ederek etki gösterir. UFH veya DMAH ile başlanan tedavinin 24 saat süreyle tedaviye KVA'ların eklenmesi uygun olur. Trombüs yükü fazla ve/veya kanama riski yüksek olgularda KVA'lar daha geç dönemde tedaviye eklenebilir. Kanama riski düşük görülen hastalara ilk 2 gün varfarin 10 mg tabletin tedaviye eklenmesi INR değerinin daha hızlı bir şekilde ≥ 2 değerine ulaşmasını, dolayısıyla hastane yatış süresinin kısaltılmasını sağlar. Varfarinin, 60 yaşın altındaki hastalarda önerilen dozu 10 mg'dır. Fakat kanama riski yüksek olanlar ve 75 yaşından büyük hastalarda varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması önerilir (157). DMAH ile kombine varfarin tedavisi INR değeri ardışık 2 gün boyunca 2.0 ile 3.0 arasında olana kadar sürdürülmelidir.

Yeni Kuşak Oral Antikoagülanlar (YOAK): Yeni kuşak oral formda olan antikoagülanlardan , dabigatran ve apiksaban trombini inhibe ederek, edoksaban ve rivaroksaban ise faktör Xa'yı inhibe ederek etki gösterir. PTE nüksünün önlenmesinde varfarin ile YOAK'lar karşılaştırıldığında nüks oranının daha düşük olmadığı görülmektedir. Ayrıca YOAK'larla tedavi edilen olgularda daha düşük majör kanama oranları gösterilmiştir (158). YOAK'ların varfarinden üstünlüğü INR veya APTT değerleri gibi bir laboratuvar parametresi takibi gerektirmemesi ve besin veya ilaç etkileşimleşimlerin daha az olmasıdır. YOAK ilaçların henüz kullanıma girmiş bir antidotları yoktur. Overdoz durumunda, ortaya çıkan kanamaların yönetimi KVA'lara göre daha zordur (159).

2.11.3. Reperfüzyon Tedavisi

Sistemik Tromboliz: Yüksek riskli akut PTE'li hastalarda verilen trombolitik tedavi, antikoagülasyona göre trombüsündaha hızlı erimesine neden olur. Pulmoner arter basıncını ve pulmoner direnci azaltır. Böylece sağ ventrikül fonksiyonlarında ve gaz alışverişinde iyileşme sağlar (160). Akciğer perfüzyonu ve hastaların hemodinamisi düzelir. Özellikle akut PTE kliniğinin başlangıcından itibaren ilk 2 gün içinde trombolitik tedaviye başlandığında hemodinamik düzelme çok daha etkindir. Ancak 2 hafta içinde bile trombolitik tedavinin başlanmasının faydalı olduğu literatürde belirtilmiştir (161, 162). Trombolitik tedavi uygulanan masif PTE hastalarının klinik düzelmesini gösteren bir çalışmada, tedaviden 36 saat sonra yapılan bir TTE ile olguların %92'sinin sağ ventrikül disfonksiyonun düzeldiği görülmüştür ve tüm olguların % 8'i başarısız tromboliz olarak değerlendirilmiştir (163). Özellikle kardiyojenik şok ve hemodinamik instabilite varlığı olarak tanımlanan yüksek riskli PTE'li olgularda trombolitik tedavinin yerini inceleyen bir meta analizde, mortalite ve PTE nüks oranında anlamlı derecede azalma olduğunu gösterilmiştir. Fakat aynı meta analizde komplikasyon olarak %9.9 majör kanama ve %1.7'lik kafa içi kanama raporlanmıştır.

Pulmonary Embolism Thrombolysis Study (PEITHO) çalışması kardiyak troponin testi pozitif ve BTPA veya TTE'de saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu olan normotansif PTE olgularında trombolitik tedavinin etkilerini araştırmıştır. Çalışmada trombolitik tedavinin, hemodinamik instabilite ve kardiyojenik şok gelişmesini

engellediği ancak majör kanama ve intrakraniyal kanamalara neden olduğu gösterilmiştir. Normotansif olan submasif PTE hastalarına verilen trombolitik tedavi, yüksek kanama oranlarına rağmen 30 günlük mortalitede %50-60 azalmaya neden olmaktadır (164). Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları Tablo 20’de özetlenmiştir.

Trombolitik İlaçlar, Dozları ve Tedavi Rejimleri	
rtPA (Alteplaz)	Önerilen doz : 2 saatte 100 mg
	Hızlı yarı doz rejimi : 0.6 mg / kg 15 dakika (maksimum doz 50 mg)
Streptokinaz	Yükleme dozu 250.000 IU 30 dakika, idame 100.000 IU/saat 12-24 saat infüzyon
	Hızlandırılmış rejim: 2 saatte 1,5 milyon IU
Ürokinaz	Yükleme dozu 4400 IU/kg, idame 4400 IU/kg/saat 12-24 saat infüzyon
	Hızlandırılmış rejim: 2 saatte 3 milyon IU

Tablo 19. Trombolitik ilaçlar, dozları ve tedavi rejimleri

Trombolitik Tedavinin Kontrendikasyonları
Mutlak
• Aktif kanama varlığı • Kanama diyatezi • Aktif intrakraniyal kanama varlığı/şüphesi • 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
Göreceli
• Son altı ay içindeki geçici iskemik atak • Gebelik veya postpartum döneminin ilk haftası • Baskı uygulanamayacak invaziv 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 tedavisi

Tablo 20. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları

Masif PTE'nin tedavisinde en sık kullanılan trombolitik ilaçlar; alteplaz (rtPA), streptokinaz ve ürokinazdır (Bkz. Tablo 19). Akut ST elevasyonlu miyokart enfarktüsünde kullanılan ve bolus uygulanabilen tenekteplaz ve reteplaz gibi trombolitik ilaçlar, PTE olgularında da kullanılmaya başlanmıştır. Fakat etkinliği konusunda halen yeterli kanıt yoktur (165–169). Trombolitik tedavi kararı verildikten sonra özellikle arteriyel ponksiyonlardan ve invaziv girişimlerden kaçınılmalıdır.

Trombolitik tedaviye başlanmadan önce eğer streptokinaz ve ürokinaz kullanılacaksa, kanama riskinden dolayı antikoagülan tedavi durdurulmalıdır. Tedavide alteplaz kullanıldıysa böyle bir zorunluluk yoktur. Antikoagülan tedavide UFH başlanan hastalarda trombolitik tedavi verilirken eğer UFH infüzyonu durdurulduysa trombolitik tedavi bittikten sonrası aPTZ kontrolü yapılır. Eğer aPTZ değeri bazal değerin 2 katıysa yükleme dozuna gerek yoktur ve idame infüzyona geçilir (18 IU/kg). İlk başlanılan antikoagülan UFH değilse aPTZ kontrolüne gerek yoktur. Trombolitik tedavi verilmesine karar verilen olguda ilk başlanılan antikoagülan DMAH ise, günde iki doz uygulanıyorsa 12 saat sonra, günde bir kez uygulanıyorsa 24 saat son UFH infüzyonuna geçilebilir. Trombolitik tedavinin başarısız kabul edildiği durumlarda ikinci kez trombolitik verilmesinin, kanama riskini arttırdığı ve prognozda fayda sağlamadığı görülmüştür (163).

Kateterle Yönlendirilmiş Tromboliz ve Kateter Embolektomi: Düşük doz trombolitik ilaçların femoral yol üzerinden pulmoner arterlere yerleştirilen bir kateter ile verilmesi yöntemine dayanır. Farmakomekanik yaklaşım, hem lokal bir trombolitik ilaç uygulanması hem de manuel olarak trombüs aspirasyonu olanağı sağlar. Katetere verilen düşük doz trombolitik ilaç ile 24 saatte yapılan TTE’de sağ ventrikül fonksiyonlarında iyileşme görülmüştür (166,167). Bazen de azaltılmış doz trombolitik ilaçlar ile birlikte trombüsün ultrason yardımıyla mekanik olarak parçalanmasını sağlayabilir. Bir çalışmada, ultrason destekli trombolitik uygulama tekniğinin, kanama oranlarını arttırmadan, 24 saatte sağ ventrikül dilatasyonunu tersine çevirmede tek başına UFH ile antikoagülasyondan daha üstün olduğu bulunmuştur (170). Kateterle yönlendirilmiş trombolitik tedavi ve kateter embolektomi uygulamalarında hasta seçimi hala tartışma konusudur. 2019 yılında Pulmoner Emboli Yanıt Ekibi (PERT) konsorsiyumundaki önerilere göre aşağıdaki durumlarda kateter yönlendirmeli trombolitik tedavi önerilmektedir (171):

- Yaşamsal bulgulara, sağ ventrikül disfonksiyonuna, doku perfüzyona ve/veya gaz değişimine dayalı klinik durumunda kötüleşme olabileceği öngörülen ve trombolitik tedavinin mutlak kontrendike olmadığı orta-yüksek riskli PTE.
- Sistemik trombolitik tedavinin göreceli kontrendikasyonu olan yüksek riskli PTE.

PERT konsorsiyumun kateter embolektomi uygulamasındaki hasta seçimi ile ilgili önerileri aşağıda belirtilmiştir:

- Tromboliz için mutlak veya göreceli kontrendikasyonları olan yaşamsal bulgulara, sağ ventrikül disfonksiyonuna, doku perfüzyonuna ve/veya gaz değişimine dayalı klinik durumunda kötüleşme öngörülen orta-yüksek riskli PTE.
- Sistemik tromboliz tedavisine mutlak kontrendikasyonu olan yüksek riskli PTE.
- Başarısız sistemik veya kateterle yönlerilmiş trombolizden sonra.
- Sağ atriyumda veya sağ ventrikülde intrakardiyak trombüs varlığında.

2.11.4. Cerrahi Embolektomi

Cerrahi embolektomi genellikle sternotomi, assenden aorta ve sağ atriyumun kanülasyonu oluşturup kardiyopulmoner bypass ile pulmoner arter diseke edilip trombüslerin temizlenmesi yöntemine dayanmaktadır. Hemodinamik instabil ve dolaşım kollapsı olan masif PTE hastalarında trombolitik tedavi kontrendikasyonu bulunduğu veya başarısız trombolitik tedavi sonrası TTE ile izlenen sağ ventrikül fonksiyonları düzelmiyorsa veya perkütan kateterle başarısız tromboliz olmuşsa ya da uygulanamıyorsa bu hastalarda artık cerrahi embolektomi endikasyonu vardır (172, 173). Ayrıca cerrahi embolektomi, intrakardiyak özellikle sağ kalpte trombüs saptandığında veya patent foramen ovale görülen ve paradoksal emboli saptanan olgularda ilk tercih edilecek tedavidir (174,175). Tecrübeli cerrahi ekip ve ekipman ihtiyacı, yüksek perioperatif kanama ve mortalite oranları nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Ancak güncel çalışmalarda cerrahi embolektomi yapılan vakaların mortalite oranlar % 4-11 olarak bildirilmiştir, bu durum operasyon için hasta seçimi ilkelerinin değişikliğini ve cerrahi teknikteki ilerlemeleri yansıtmaktadır (176–178).

2.11.5. Vena Kava Filtreleri

Antikoagülasyon kontrendikasyonları olan veya antikoagülasyona rağmen nükseden akut PTE hastalarında inferior vena kava (IVC) filtreleri düşünülmelidir (5). PTE'li 400 hastanın incelendiği randomize bir çalışmada, 3 ay boyunca terapötik antikoagülasyona ek olarak vena kava filtrelerinin yerleştirilmesinin, tekrarlayan PTE

ataklarını ve mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir (179). Bu yüzden antikoagölasyonu tolere eden akut PTE'li hastalar için IVC filtresinin rutin kullanımı önerilmez.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Türü ve Etik Yönü

Çalışmamız, Muğla Eğitim Araştırma Hastanesi Erişkin Acil Servis'ine başvuran ve akut PTE tanısı alan hastaları dahil eden retrospektif bir çalışmadır. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'ndan 04.08.2021 tarihli, 210167 protokol nolu ve 174 sayılı karar ile onay alınarak yapılmıştır.

3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi

Çalışmamızda, 01 Ocak 2018-01 Ocak 2021 tarihleri arasında 3. Basamak bir acil servis olan Muğla Eğitim Araştırma Hastanesi Erişkin Acil Servis'ine başvuran ve akut PTE tanısı alan olgular incelenmiştir. Acil servisten istenilen BTPA ile PTE tanısı almış 18 yaş ve üzeri olgulara ait veriler, hastane sisteminden elektronik ve arşiv kayıtlarından retrospektif taranmıştır.

3.3. Çalışmaya Dahil edilme Kriterleri

- 18 yaş ve üzerinde olmak
- Akut PTE tanısı BTPA ile kesinleşmiş olgular
- 2019 ESC Pulmoner Emboli Kılavuzu önerisine göre hemodinamik stabil PTE olguları

3.4. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 18 yaşından küçük olmak
- Gebe olmak
- Dosya verilerine ulaşılamaması
- Dosya verilerinin eksik olması
- PTE tanısı dış merkezde doğrulanan olgular
- 2019 ESC Pulmoner Emboli Kılavuzu önerisine göre hemodinamik instabil PTE olguları

3.5. Verilerin Toplanması ve Ölçümler

1 Ocak 2018-1 Ocak 2021 tarihleri arasında Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Acil Servis'ine başvuran hastaların acil servisten PTE ön tanısı ile

istenilen ve çekimi tamamlanan tüm BTPA görüntüleri ve raporları hastane kayıt sisteminden taranmıştır. BTPA görüntüsü PTE açısından pozitif olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Dış merkezden BTPA çekilip PTE tanısıyla hastanemize sevk edilen olgular çalışmaya alınmamıştır. Başvurusunda yüksek riskli (masif) PTE olan olgular çalışmaya alınmamıştır. Yüksek riskli PTE olgular 2019 ESC Akut Pulmoner Emboli Klavuzu'nun hemodinamik instabilite tanımına göre belirlenmiştir. Kardiyopulmoner resüsitasyon ihtiyacı ve/veya sistolik kan basıncı <90 mmHg veya vazopressör desteği gerektiren olgular yüksek riskli PTE olarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların sosyodemografik özellikleri, vital bulguları, özgeçmişleri, yatkınlık faktörleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, akciğer grafisi bulguları, BTPA görüntü bulguları, ekokardiyografi bulguları, alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografi bulguları, yoğun bakım yatışı olması, hastane içi ölüm zamanı gibi verileri hastane kayıt sistemi, muayene dosyaları, konsültasyon notları ve epikrizler incelenerek kaydedilmiştir. PTE açısından olguların risk faktörlerinin tanımlamaları yapıldı. DVT varlığı veya yokluğu doppler venöz ultrasonografi kayıtlarına göre belirlenmiştir. Geçirilmiş VTE atağı olması, kanser öyküsü ve aktif veya bırakılmış sigara öyküsünün olması tıbbi özgeçmişinden öğrenilmiştir. Travma öyküsü, son 1 ayda geçirilmiş, majör travma veya özellikle alt ekstremitte ve omurilik kırıkları veya 2 komşu eklem 3 günden fazla immobilizasyonuna neden olan travmalar şeklinde değerlendirilmiştir. Cerrahi operasyon öyküsü, son 1 ayda majör cerrahi operasyon geçirme ve immobilité de en az 3 gün olacak şekilde yatak istirahati gerektiren durumlar olarak değerlendirilmiştir. Hastanemiz günlük pratiğinde acil servisten ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi çekimi yapılamadığı için PTE tanısı BTPA görüntülemesiyle doğrulanmaktadır. Ekokardiyografi yapılan olgularda ekokardiyografi raporları incelenmiş ve RVD bulguları olanlar not edilmiştir. Ekokardiyografisi bulunmayan olguların BTPA'daki kesitsel sağ ventrikül/sol ventrikül oranına bakıldı ve $RV/RV > 1$ kriterini karşılayan olgular RVD mevcut olarak kaydedildi. RVD bulgularını sağlayan olgular "RVD var", sağlamayan olgular "RVD yok" şeklinde tanımlanmıştır. BTPA'da trombüs lokalizasyonu ana pulmoner arterlerdeki merkezi pıhtı varlığı veya yokluğu şeklinde belirlenmiştir. Ana pulmoner arterde trombüs bulunan olgularda "ana pulmoner arter", trombüs lobe veya daha distalde yer alıyorsa "diğer" şeklinde sınıflandırılmıştır. Olguların modifiye Genova,

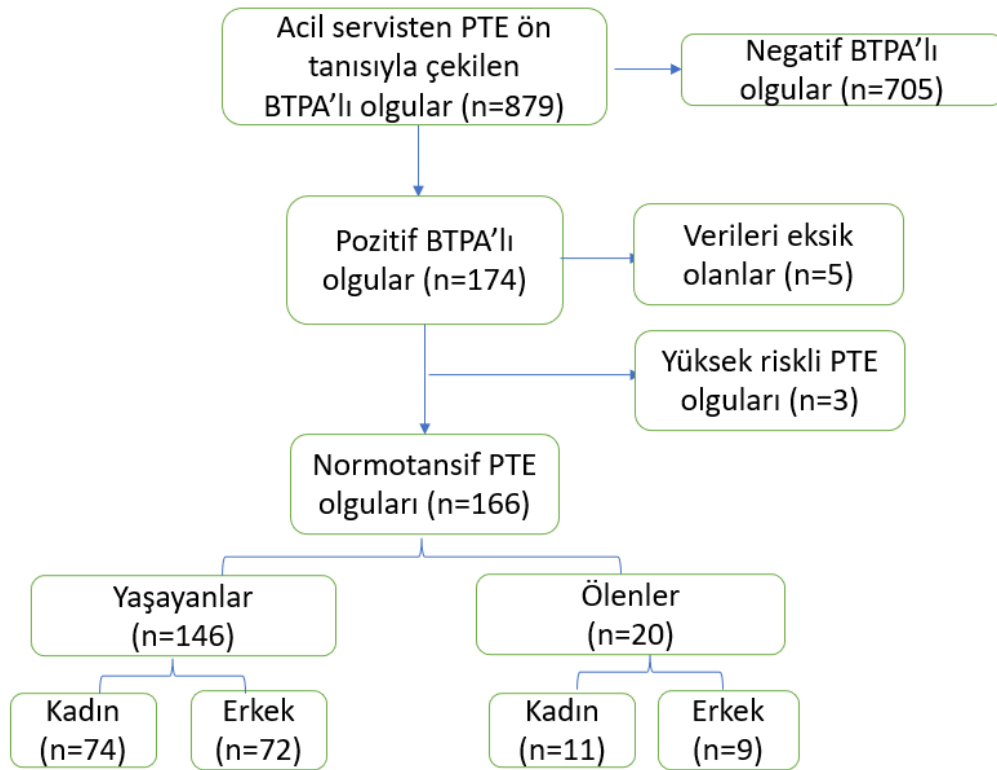
PESI, sPESI, modifiye FAST ve Bova skorları hesaplanmıştır. Taburcu olan hastaların ölüp ölmediği ve ölüm zamanı, hastane sisteminde yeniden başvuru olup olmamasına veya hastane sistemine bıraktığı telefon numarasına telefonla ulaşılarak öğrenilmiştir. 30 gün boyunca yaşayan olgular "yaşayanlar", 30 gün içinde yaşamını yitiren hastalar ise "ölenler" olarak gruplandırılmıştır. Ölüm nedeni, tüm nedenlere bağlı ölümler olarak belirlenmiştir. Mortaliteyi tahmin etmede, 2019 ESC Akut Pulmoner Emboli Klavuzu'nun önerdiği risk sınıflama algoritması (2019 ESC modeli), modifiye FAST ve Bova skora sistemlerinin performansları karşılaştırılmıştır.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen tüm veriler, "*Statistical Package for Social Sciences for Windows 22.0* (SPSS Inc, Chicago, IL)" adlı standart programa kaydedilip ve değerlendirmeleri yapılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ SD (standart sapma), kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlenmiş ve frekans analizi yapılmıştır. Gruplar arası karşılaştırma yapılırken sayısal verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov Testi ve Shapiro-Wilk testleri ile incelenmiştir. Normal dağılımlı olan verilerde parametrik test (Independent samples *T* testi), dağılımın normal olmadığı verilerde non-parametrik test (Mann-Whitney *U* testi) uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin yüzdelerinin karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanılmıştır. 30 günlük ölüm oranıyla ilişkili değişkenleri belirlemek için veriler Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. "*Receiver operating characteristic*" (ROC) eğrisinin altındaki alan, skora sistemlerinin doğruluğunu değerlendirmek için hesaplanmıştır. Kümülatif sağkalım oranı Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplanmış ve gruplar arasındaki sağkalım farklılıkları Log-rank testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında değerlendirilmiş olup $P < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

1 Ocak 2018-1 Ocak 2021 tarihleri arasında Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Acil Servis'ine başvuran hastaların acil servisten akut PTE ön tanısı ile istenilen ve çekimi tamamlanan olgulara ait 879 BTPA görüntüsü ve raporları incelenmiştir. Bunlardan 174'ü akut pulmoner tromboemboli olarak raporlanmıştır. 705 olgunun BTPA raporunda akut pulmoner tromboemboli saptanmamıştır. PTE saptanan 5 olgunun dosya verilerine ulaşılammış olup çalışma dışı bırakılmıştır. Görüntülemelerinde PTE saptanan 3 olgu ise acil servis başvuru anındaki bulguları ve klinik durumuna göre yüksek riskli (masif) PTE olarak değerlendirilerek çalışma dışı bırakılmıştır. Şekil 13'de çalışma süresince tespit edilen olguların akış şeması gösterilmiştir.



Şekil 9. Çalışmaya dahil edilen olguların aşamalarını gösteren akış şeması

Akut PTE tanısı kesinleşen 85'i kadın (%51.2), 81'i erkek (%48.8) toplam 166 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu 166 olgudan 8 olgu acil servisten taburcu edilmiş, hastaneye yatışı önerilen 3 olgu ise hastaneye yatışı kabul etmeyerek kendi istekleri ile tedavilerini sonlandırarak acil servisten ayrılmışlardır. Geri kalan 155 olgunun

tedavisi hastaneye yatırılarak yapıldı ve olguların ortalama yatış süreleri 7.9 ± 5.4 gün olarak bulunmuştur. 20 olgunun (%12) acil servis başvurusundan itibaren 30 gün içerisinde hayatını kaybettiği, 146 olgunun (%88) ise acil servis başvurusundan itibaren 30 gün içerisinde yaşamaya devam ettiği tespit edilmiştir.

Hayatını kaybeden olgular "ölenler" olarak, yaşamaya devam eden olgular ise "yaşayanlar" olarak iki gruba ayrılarak incelenmiştir. Ölenler grubunun 11'i kadın, 9'u erkek, yaşayanlar grubunun ise 74'ünün kadın, 72'sinin erkek olduğu görüldü (Şekil 13). Ölenler grubunun median sağkalım süresi 7 (1-27) gün olarak tespit edilmiştir. İki grup mortalite açısından değerlendirildiğinde yaşayanlarla ölenler arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 21).

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların yaş ortalaması 68.4 ± 17.5 yıl, yaş aralığı, 22-94 yıl olarak bulunmuştur. Ölenler grubunun yaş ortalaması 76.6 ± 11.5 yıl, yaşayanlar grubunun yaş ortalaması 67.3 ± 17.9 yıl olarak hesaplanmıştır. Ölen ve yaşayan olgular, yaş açısından karşılaştırıldığında yaşlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P = 0,026$). Olguların yaş ortalamaları ve mortalite ilişkisi Tablo 22'de gösterilmiştir.

	Ölenler n (%)	Yaşayanlar n (%)	Toplam n (%)	P değeri
Cinsiyet				0.717
Kadın	11 (55)	74 (50.7)	85 (51.2)	
Erkek	9 (45)	72 (49.3)	81 (48.8)	

Tablo 21. PTE olgularının cinsiyete göre dağılımı ve mortalite ile ilişkisi

	Ölenler Ortalama ± Standart Sapma	Yaşayanlar Ortalama ± Standart Sapma	Toplam Ortalama ± Standart Sapma	P değeri
Yaş (yıl)	76.6 ± 11.5	67.3 ± 17.9	68.4 ± 17.5	0.026

Tablo 22. PTE olgularının yaş dağılımı ve mortalite ilişkisi

Çalışmaya dahil edilen olguların PTE açısından en sık görülen risk faktörlerinin, sigara (%48.2), DVT varlığı (%36.1) ve immobilite (%26.5) olduğu görülmüştür. 30 günlük mortalite açısından incelendiğinde DVT varlığı, geçirilmiş VTE atağı olması, sigara öyküsü, kanser öyküsü, son 1 ayda geçirilmiş travma, son 1 ayda majör cerrahi operasyon geçirmesi gibi olgulara ait risk faktörlerinin mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Immobilite risk faktörünün PTE açısından mortaliteyle ilişkili bulunmuştur ($P < 0.001$).

Risk Faktörleri	Ölenler n (%)	Yaşayanlar n (%)	Toplam n (%)	P değeri
DVT Varlığı	5 (25)	55 (37.7)	60 (36.1)	0.269
Sigara	8 (40)	72 (49.3)	80 (48.2)	0.434
Kanser öyküsü	5 (25)	23 (15.8)	28 (16.9)	0.339
Travma öyküsü (son 1 ay)	5 (25)	21 (14.4)	26 (15.7)	0.320
Majör cerrahi öyküsü (son 1 ay)	3 (15)	22 (15.1)	25 (15.1)	0.994
İmmobilite	12 (60)	32 (21.9)	44 (26.5)	<0.001
Geçirilmiş VTE	3 (15)	22 (15.1)	25 (15.1)	0.994
DVT: Derin ven trombozu VTE: Venöz tromboemboli				

Tablo 23. Olguların PTE açısından risk faktörlerinin dağılımı ve mortalite ile ilişkisi

Olguların PTE'ye eşlik eden ek hastalıklarının mortaliteyle ilişkisi karşılaştırılmıştır. En sık eşlik eden hastalıkların hipertansiyon (%55.4), diyabetes mellitus (%34.9) ve koroner arter hastalığı (%28.9) olduğu görüldü. Eşlik eden hastalık öyküsü olarak konjesif kalp yetmezliğinin olması mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. ($P = 0.031$). Ölenler ve yaşayanlar gruplarında eşlik eden

hastalıkların dağılımı ve bu ek hastalıkların mortaliteyle ilişkisinin karşılaştırılması Tablo 24’de verilmiştir.

Eşlik Eden Hastalıklar	Ölenler n (%)	Yaşayanlar n (%)	Toplam n (%)	P değeri
Koroner Arter Hastalığı	7 (35)	41 (28.1)	48 (28.9)	0.522
Hipertansiyon	13 (65)	79 (54.1)	92 (55.4)	0.358
Diyabetes Mellitus	9 (45)	49 (33.6)	58 (34.9)	0.314
Kronik Böbrek Hastalığı	3 (15)	21 (14.4)	24 (14.5)	0.832
Konjestif Kalp Yetmezliği	9 (45)	33 (22.6)	42 (25.3)	0.031
KOAH	2 (10)	27 (18.5)	29 (17.5)	0.532
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı				

Tablo 24. PTE’ye eşlik eden hastalıkların dağılımı ve mortalite ile ilişkisi

Çalışmamızda olguların acil servise başvuru anındaki semptomları araştırıldı. Olguların başvuru anındaki semptomlarında en sık nefes darlığı (%85.5), senkop (%15.5) ve göğüs ağrısı (%15.1) bulundu. Acil servis başvurusunda göğüs ağrısı ($P = 0.046$) ve senkop olması ($P = 0.046$), mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Nefes darlığı, hemoptizi, bacak ağrısı veya şişliği ve çarpıntı semptomlarının varlığı, yaşayan ve ölen olgu gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 25).

Geliş Semptomları	Ölenler n (%)	Yaşayanlar n (%)	Toplam n (%)	P değeri
Nefes darlığı	16 (80)	126 (86.3)	142 (85.5)	0.496
Senkop	6 (30)	18 (12.3)	24 (15.5)	0.046
Göğüs ağrısı	0 (0)	25 (17.1)	25 (15.1)	0.046
Hemoptizi	0 (0)	11 (7.5)	11 (6.6)	0.364
Bacak ağrısı/ şişliği	2 (10)	20 (13.7)	22 (13.3)	0.647
Çarpıntı	0 (0)	6 (4.1)	6 (3.6)	0.356

Tablo 25. PTE olgularının acil servise başvuru semptomları ve mortalite ile ilişkisi

Çalışmada PTE olgularının acil servise başvuru anındaki vital bulguları değerlendirildiğinde; nabız, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve vücut sıcaklığı gibi bulguların ölen ve yaşayan olgu grupları arasındaki farklılıklarının

istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Solunum sayısı ($P < 0.001$) ve oksijen saturasyonu ($P = 0.042$) gibi vital bulguların iki grup arasında mortalite açısından farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Tablo 26).

Vital Bulgular	Ölenler Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Yaşayanlar Ortalama $\pm$ Standart Sapma	P değeri
Nabız (atım/dk)	112.2 $\pm$ 23.4	103 $\pm$ 18.5	0.105
Sistolik kan basıncı (mmHg)	118.9 $\pm$ 32.2	124 $\pm$ 20.9	0.092
Diastolik kan basıncı (mmHg)	75.3 $\pm$ 16.1	79.6 $\pm$ 12.1	0.257
Vücut sıcaklığı (°C)	36.6 $\pm$ 0.6	36.5 $\pm$ 0.4	0.607
Oksijen saturasyonu (%)	87.6 $\pm$ 6.6	91 $\pm$ 6.4	0.042
Solunum sayısı (soluk/dk)	24.8 $\pm$ 6.50	20.3 $\pm$ 4.5	<0.001

Tablo 26. PTE olgularının acil servise başvurusu anındaki vital bulguları ve mortalite ile ilişkisi

Hemogram parametrelerinden beyaz küre ve nötrofil sayısı mortalite açısından istatistiksel anlamlı bulundu ($P < 0.001$). Hemoglobinin, platelet, lenfosit, ve MPV değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 27).

Hemogram Parametreleri	Ölenler Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Yaşayanlar Ortalama $\pm$ Standart Sapma	P değeri
Hemoglobin (g/dl)	13.43 $\pm$ 7.26	12.65 $\pm$ 2.24	0.317
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	15.8 $\pm$ 9.2	10.8 $\pm$ 4.7	<0.001
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	215.7 $\pm$ 88.1	268.8 $\pm$ 103	0.200
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	13.5 $\pm$ 8.2	8.3 $\pm$ 4.4	<0.001
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1.5 $\pm$ 1.3	1.6 $\pm$ 1.1	0.634
MPV (fL)	10.8 $\pm$ 0.9	10.3 $\pm$ 0.9	0.058
WBC: <i>White blood cell</i> , beyaz küre			

Tablo 27. Olguların hemogram parametrelerinin mortalite ile ilişkisi

Biyokimyasal laboratuvar parametreleri analiz edildiğinde; üre, ALT, AST ve troponin T değerlerinin dağılımının normal olmadığı görüldü. Mortalite açısından karşılaştırıldı, median ve çeyrekler açıklığı ile belirtildi (Tablo 29). Normal dağılım gösteren biyokimyasal laboratuvar değerleri ortalama ve standart sapma ile Tablo 28’de belirtildi. Üre ($P < 0.001$), AST ($P < 0.001$), troponin T ($P = 0.010$), kreatinin ($P < 0.001$) ve tGFR ($P < 0.001$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Glukoz, sodyum, potasyum, kalsiyum ve ALT değerleri mortalite açısından istatistiksel anlamlı değildi.

Kan gazı parametlerinden pH, laktat ve bikarbonat değerleri analiz edildi. Erken mortalite ile ölen ve yaşayan olgu grubu arasında pH, laktat ve bikarbonat düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farkı mevcuttur ($P < 0.001$). Tablo 30’de kan gazı parametrelerinin düzeylerinin mortalite ile ilişkisi belirtilmiştir.

Biyokimyasal Laboratuvar Parametreleri	Ölenler Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Yaşayanlar Ortalama $\pm$ Standart Sapma	P değeri
Glukoz (mg/dL)	150.5 $\pm$ 74.8	154.6 $\pm$ 68.5	0.820
Kreatinin (mg/dL)	1.49 $\pm$ 1.3	0.93 $\pm$ 0.3	<0.001
tGFR (ml/dak/1.73 m ²)	55.3 $\pm$ 30.8	77.6 $\pm$ 23.4	<0.001
Sodyum (mmol/L)	136.6 $\pm$ 5.2	138.2 $\pm$ 4	0.196
Potasyum (mmol/L)	4.4 $\pm$ 0.6	4.2 $\pm$ 0.5	0.365
Kalsiyum (mmol/L)	8.6 $\pm$ 0.9	8.9 $\pm$ 0.7	0.099

Tablo 28. Normal dağılımlı laboratuvar değerleri ve mortalite ilişkisi

Biyokimyasal Laboratuvar Parametreler	Ölenler Median (IQR)	Yaşayanlar Median (IQR)	P değeri
Üre (mg/dl)	67.5 (43.2)	35.7 (18.5)	<0.001
AST (U/L)	45.2 (44)	19 (14)	<0.001
ALT (U/L)	21 (37.7)	17 (18.8)	0.079
Troponin T (pg/mL)	43 (59.7)	18.4 (32.1)	0.010
IQR: Çeyrekler açıklığı			

Tablo 29. Normal dağılımlı olmayan laboratuvar değerleri ve mortalite ilişkisi

Kan Gazı Parametreleri	Ölenler Ortalama ± Standart Sapma	Yaşayanlar Ortalama ± Standart Sapma	P değeri
pH (pH ünitesi)	7.37 ± 0.11	7.43 ± 0.06	<0.001
Laktat (mmol/L)	4 ± 3.3	1.7 ± 1	<0.001
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	19 ± 5.1	25.5 ± 5.5	<0.001

Tablo 30. Kan gazı parametrelerinin mortalite ile ilişkisi

Toplamda olguların %41'inin BTPA'daki trombüs lokalizasyonu ana pulmoner arterde görüldü. Ölen olgu grubunun trombüs lokalizasyonları incelendiğinde; 9 olgu (%45) ana pulmoner arter 11 olgu (%55) diğer lokalizasyonlara sahipti (Tablo 31). BTPA'daki trombüs lokalizasyonları mortalite için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P = 0,696$). Ölen olguların 17'sinde (%85) yaşayan olguların 77'sinde (%52.7) RVD bulgusu olduğu tespit edildi (Tablo 31). BTPA'da veya ekokardiyografide RVD bulgusunun olması, mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlıydı ($P = 0.006$).

	Ölenler n (%)	Yaşayanlar n (%)	Toplam n (%)	P değeri
BTPA'daki Trombüs Lokalizasyonu				
Ana Pulmoner	9 (45)	59 (40.4)	68 (41)	0.696
Diğer	11 (55)	87 (59.6)	98 (59)	
EKO				
RVD var	17 (85)	77 (52.7)	94 (56.6)	0.006
RVD yok	3 (15)	69 (47.3)	72 (43.4)	
BTPA: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi, PTE: Pulmoner tromboemboli, EKO: Ekokardiyografi, RVD: Sağ ventrikül disfonksiyonu				

Tablo 31. BTPA ve ekokardiyografi bulgularının mortalite ile ilişkisi

Çalışma kohortunda, yoğun bakım ünitesine yatış oranı %28.3, mekanik ventilatör ihtiyaç oranı % 9.6 olarak bulundu. Ölen olguların %80'inin, yaşayanların ise %21.2'sinin hastanede geçirdikleri tedavi sürecinin bir bölümünde yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacı doğduğu görülmüştür. Olguların yoğun bakım ünitesinde takip gerektirmesi ($P < 0.001$) ve mekanik ventilatöre ihtiyaç duyması ($P < 0.001$) ölenler ve yaşayanlar grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılığa neden olmuştur. (Tablo 32). 12 olguya (%7.2) trombolitik tedavi uygulanmıştır.

	Ölenler n (%)	Yaşayanlar n (%)	Toplam n (%)	P değeri
YBÜ Yatışı Olması	16 (80)	31 (21.2)	47 (28.3)	<0.001
Mekanik Ventilatör İhtiyacı	11 (55)	5 (3.4)	16 (9.6)	<0.001
YBÜ: Yoğun bakım ünitesi				

Tablo 32. Olguların yoğun bakım ünitesi yatışı olması ve mekanik ventilatör ihtiyacının olmasının mortalite ile ilişkisi

Modifiye Genova skorunun düşük, orta veya yüksek riskli sonucunun çalışma kohortunda ölenler ve yaşayanlar arasında anlamlı farklılığı yoktu ($P = 0.388$). Tablo 33’de olguların modifiye Genova skorlarının dağılımı ve mortalite ilişkisi gösterilmiştir.

Modifiye Genova Skoru	Ölenler (n=20)	Yaşayanlar (n=146)	Toplam (n=166)	P değeri
Düşük (n/%)	0 (0)	9 (6.2)	9 (5.4)	0.388
Orta (n/%)	14 (70)	84 (57.5)	98 (59)	
Yüksek (n/%)	6 (30)	53 (36.3)	59 (35.5)	

Tablo 33. Olguların modifiye Genova skorlarının mortalite ile ilişkisi

Çalışma kohortunda her iki grubun modifiye Genova, PESI, sPESI, modifiye FAST ve Bova skorları hesaplandı. Modifiye Genova skoru puanlarının median değeri ve minimum maksimum aralığı ölenler grubunda 8 (4-18), yaşayanlar grubunda 8 (1-17) olarak bulundu. Modifiye Genova skorunun, iki grup arasındaki farkı mortalite açısından anlamlı değildir ($P = 0.882$). PESI, sPESI, modifiye FAST ve Bova skorlarının iki grup arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ve her bir skor için $P < 0.001$ bulundu. Modifiye FAST skoru ölenler grubunda median değeri ve aralığı sırasıyla 3.5 ve (1.5-5), yaşayanlar grubunda 2 ve (0-5) şeklinde bulunmuş olup istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark bulundu ($P < 0.001$). Bova skoru ölenler grubunda median değeri ve aralık olarak sırasıyla 5 ve (2-7), yaşayanlar grubunda 3 ve (0-7) olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak iki grup arasındaki farkı anlamlı bulunmuştur ($P < 0.001$). Bu skorların median değerleri, minimum maksimum aralıkları ve mortalite ile ilişkisi Tablo 34’de gösterilmiştir.

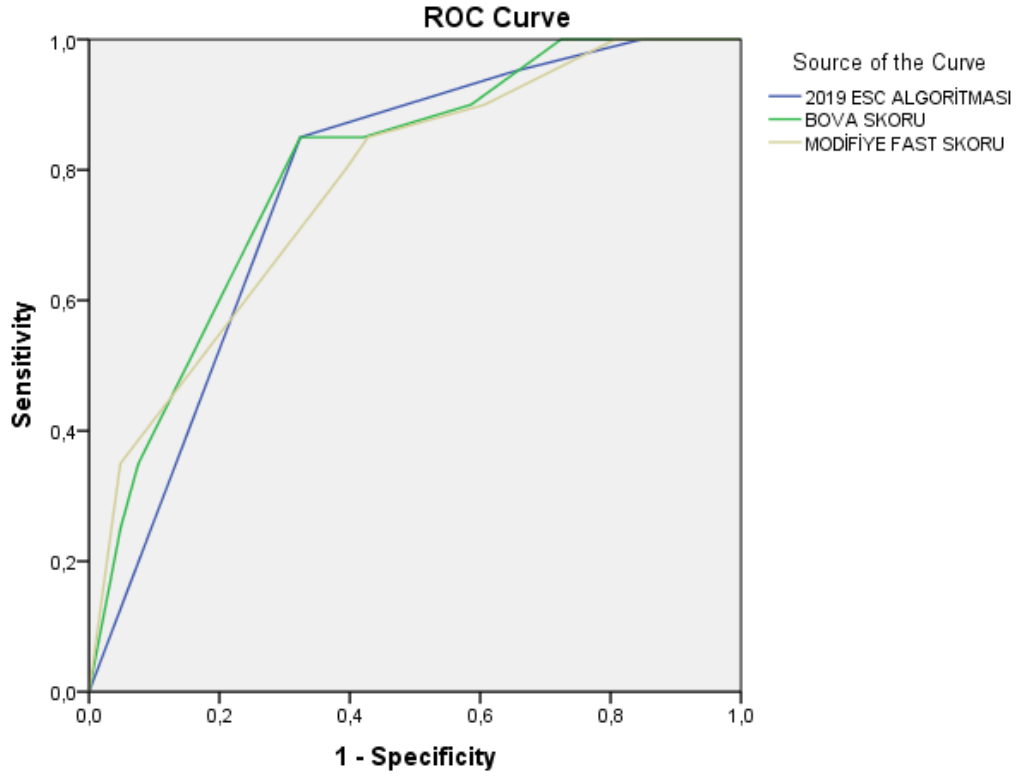
Risk Skorları	Ölenler Median (min-max)	Yaşayanlar Median (min-max)	P değeri
Modifiye Genova	8 (4-18)	8 (1-17)	0.882
PESI	5 (3-5)	3 (1,5)	<0.001
sPESI	3 (1-4)	1 (0-4)	<0.001
Modifiye FAST	3.5 (1.5-5)	2 (0-5)	<0.001
Bova	5 (2-7)	3 (0-7)	<0.001

Tablo 34. Modifiye Genova, PESI, sPESI, modifiye FAST ve Bova skorlarının mortalite ile ilişkisi

Mekanik ventilatör ihtiyacının olması, immobilité varlığı, plazma laktat düzeyinin 2,1 mmol/L'den fazla olması ve hasta yaşının 71 yaşı üzerinde olması Cox regresyon analizinde akut PTE'de mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi (Tablo 35).

Değişkenler	P	OR	%95 Güven Aralığı
Mekanik ventilatör ihtiyacı	0.001	7.538	1.224-25.676
İmmobilité	0.041	3.295	1.049-10.356
Laktat (mmol/L)	0.001	1.755	1.209-2.512
Yaş (yıl)	0.044	1.068	1.012-1.123

Tablo 35. PTE hastalarında mortalite için Cox regresyon analizi sonuçları



Şekil 10. 2019 ESC modeli, Bova ve modifiye FAST skorlamalarının mortaliteyle ilişkili ROC eğri analizi

Değişkenler	P	SH	EAA	%95 Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
Bova skoru	<0.001	0.48	0.797	0.703	0.892
2019 ESC modeli	<0.001	0.47	0.776	0.684	0.868
Modifiye FAST skoru	<0.001	0.53	0.775	0.671	0.879

Tablo 36. Bova skoru, 2019 ESC modeli ve modifiye FAST skorunun mortaliteyle ilgili ROC eğri altında kalan alanlar

Yaşayan ve ölen hastaları istatistiksel olarak karşılaştırmak için 2019 ESC modeli, Bova skoru ve Modifiye FAST skorunun puanlarına ve değişkenlerine göre kesme değerleri hesaplanmıştır. Mortaliteyi öngörme açısından üç modelin de istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($P < 0.001$). Bova skorunun $4 >$ puanı ve Modifiye FAST skorunun ≥ 3 puanları orta yüksek risk olarak belirlendi. Buna göre olgular orta-yüksek ve düşük risk gruplarına ayrılmıştır. 2019 ESC modeli sPESI kullanılarak hesaplandı. İkili sınıflama sistemi ile olgular düşük risk ve orta yüksek

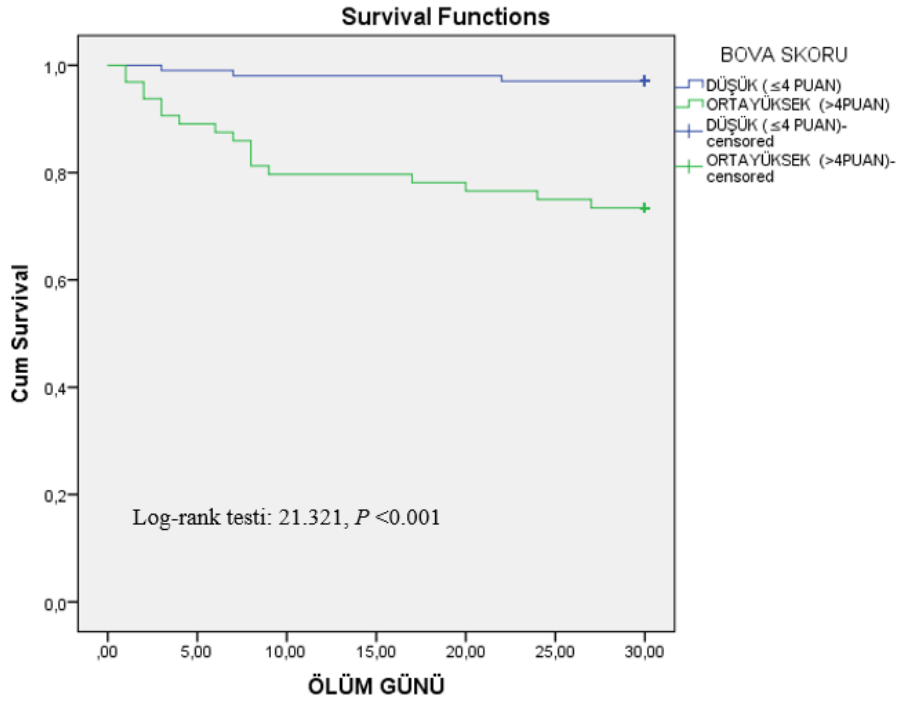
risk gruplarına ayrıldı. Bova skoru >4 puan kesme değeri alındığında mortalite tahmini açısından sensitivitesi % 84.1, spesifitesi % 58 ve EAA değeri 0.797 bulunmuştur. FAST skoru ≥ 3 kesme değeri alındığında mortalite tahmini açısından sensitivitesi %80.2, spesifitesi %61 ve EAA değeri 0.775'dir. 2019 ESC modelinin mortaliteyi tahmin etmede, sensitivitesi %85.2, spesifitesi %68.2 ve EAA değeri 0.776 olarak bulunmuştur.

2019 ESC modeli mortalite açısından 56 olguyu orta-yüksek, 110 olguyu da düşük riskli olarak sınıflandırdı. Orta-yüksek riskli grubu tahmin etmede 2019 ESC modelinin sensitivitesi %85.2, spesifitesi %68, pozitif prediktif değeri %90 negatif prediktif değeri % 74 olarak bulunmuştur. Bova skoru mortalite açısından 64 olguyu orta-yüksek riskli, 102 olguyu düşük riskli olarak sınıflandırmıştır. Orta yüksek riskli grubu tahmin etmede Bova skorunun sensitivitesi %84.1, spesifitesi %58 pozitif prediktif değeri %85 negatif prediktif değeri %67.5 olarak bulunmuştur. Modifiye FAST skoru 73 olguyu orta-yüksek riskli 93 olguyu düşük riskli olarak sınıflandırmıştır. Sensitivitesi %80.2 spesifitesi %61 pozitif prediktif değeri %80 negatif prediktif değeri %61 olarak bulunmuştur (Tablo 37).

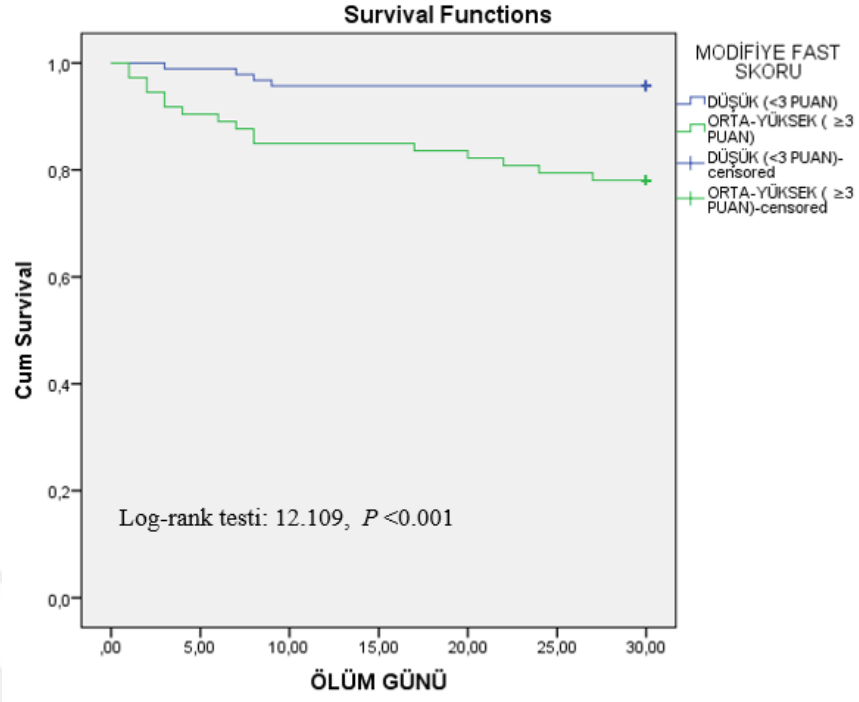
30 günlük mortalite		Hastalar (n)	Ölenler (n)	Sensitivite (%95 GA) %	Spesifite (%95 GA) %	PPD (%95 GA) %	NPD (%95 GA) %
2019 ESC modeli	Düşük	110	2	96	32	10	74
	Orta- yüksek	56	18	85.2	68	90	26
Bova skoru	Düşük	102	3	98	18	15	67.5
	Orta- yüksek	64	17	84.1	58	85	32.2
Modifiye FAST skoru	Düşük	93	4	90	31	20	61
	Orta- yüksek	73	16	80.2	61	80	39
GA: Güven aralığı, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer							

Tablo 37. 2019 ESC modeli, Bova ve modifiye FAST skorlamalarının 30 günlük mortaliteyi tahmin etmede sensitivitesi ve spesifitesi

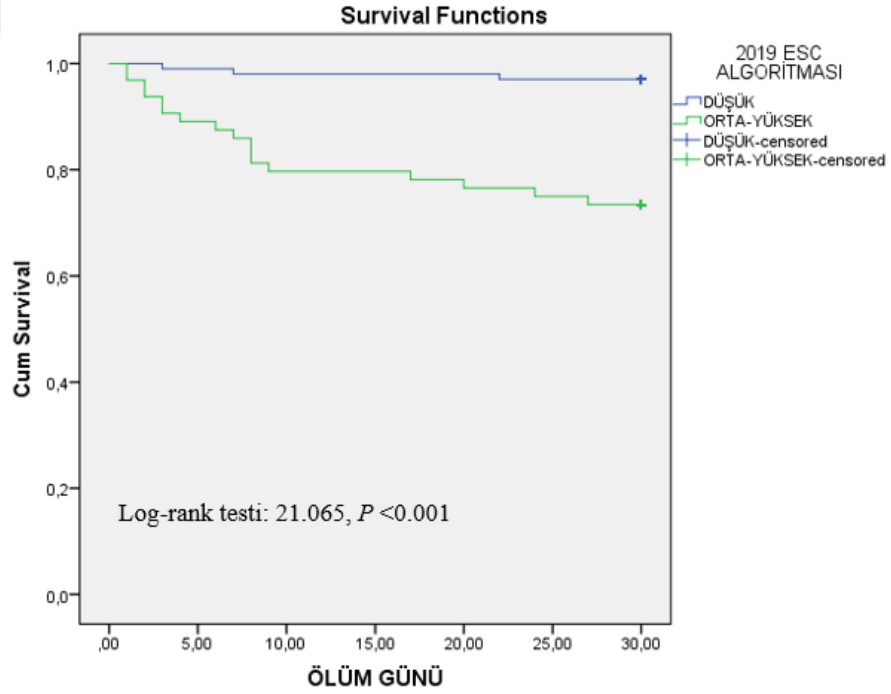
Bova skoru >4 puanlı orta yüksek riskli grupta olanlar düşük riskli olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek mortalite oranlarına sahipti (Log-rank testi = 21.321; $P < 0.001$) (Şekil 11). 2019 ESC modeli (Log-rank testi = 21,065; $P < 0.001$) ve modifiye FAST skoru (Log-rank testi = 12.109; $P < 0.001$) ile tespit edilen orta yüksek riskli grupları da daha yüksek mortalite oranlarına sahipti (Şekil 12, Şekil 13).



Şekil 11. Bova skarlama sisteminin sağkalım eğrisi



Şekil 12. Modifiye FAST skortlama sisteminin sağkalım eğrisi



Şekil 13. 2019 ESC modeli sağkalım eğrisi

5. TARTIŞMA

Acil serviste PTE tanısı alan hastalarının, hangilerinin kötü sonuçları olacağını öngörmek zordur. PTE, hafif klinik bulgularla sonlanabilirken, kardiyojenik şok ve ölümle de sonuçlanabilir (6). Akut PTE'li hastalarda erken mortalite oranı normotansif hastalarda %2'yken, kardiyojenik şok eşlik eden hastalarda %30'a kadar çıkabilmektedir (7). Acil serviste mortaliteyle ve kötü prognozla ilişkili faktörlerin belirlenmesinin önemini vurgulamak isteriz. Özellikle normotansif PTE'lerde orta-yüksek riskli grubun güvenilir bir yöntemle belirlenmesi yakın zamanlı araştırmaların çoğunun konusunu oluşturmaktadır. Normotansif 166 olguyu değerlendirdiğimiz bu çalışmada mortalite oranı %12 olarak bulunmuştur. Yakın zamanda yayınlanan 355 120 olgunun değerlendirildiği bir meta analizde 30 günlük mortalite oranı %13 olarak belirtilmiştir (180). Çalışmamızdaki mortalite oranı literatür bilgileri ile uyumludur.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların yaş ortalaması 68.4 ± 17.5 yıl, yaş aralığı 22-94 yıl olarak bulundu. Chwan ve arkadaşlarının 1023 olguyla yaptığı bir çalışmada olguların yaşının median değeri ve çeyrekler açıklığını sırasıyla 68 ve (16) olarak belirtmişlerdir. Bu çalışmada tespit edilen yaş ortalaması literatürle benzerdir (181). 85'i kadın (%51.2), 81'i erkek (%48.8) 166 olgulu çalışmamızda mortalite açısından yaşayanlarla ölenlerin arasında cinsiyetle ilgili anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır. Keller ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 569 PTE olgusunun %55.9'inin kadın %44.1'inin erkek olduğu görülmüş ve mortalite açısından cinsiyet ile ilgili bir fark bulunmamış olup çalışmamız bu açıdan literatür ile benzerdir (182).

Çalışmaya dahil edilen olguların PTE açısından en sık görülen risk faktörlerinin, sigara (%48.2), DVT varlığı (%36.1) ve immobilité (%26.5) olduğu görülmüştür. 30 günlük mortalite açısından immobilité risk faktörü mortaliteyle ilişkili bulunmuştur ($P < 0.001$). Stein ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, akut PTE tanısı alan 70 yaş ve üzeri en sık görülen PTE risk faktörünün immobilité olduğu bildirilmiştir (183). Cox regresyon analizinde immobilité, mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur [OR 3.295, %95 güven aralığı (1.049-10.356)]. Özellikle yaşlı hastalarda karşımıza çıkan bu risk faktörü, PTE açısından daha çok mobilizasyon veya uygun antikoagülan tedaviyle engellenebilir bir risk faktörüdür. Ghoul ve ark. PTE'li 133 olguyu inceledikleri çalışmada kanserin

mortalite açısından önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (184). Malignite PTE için önemli bir risk faktörüdür. Fakat çalışmamızda PTE'ye eşlik eden malignitenin mortalitede istatistiksel anlamlı farkı olmadığını bulduk.

Uluslararası Kooperatif Pulmoner Emboli Kayıt Defteri'nde (ICOPER), konjestif kalp yetmezliği, KOAH, kanser, sistolik arteriyel hipotansiyon gibi durumların mortalite açısından önemli risk faktörleri olduğu belirtilmiş ve çoklu regresyon modelleriyle doğrulanmıştır (185). Çalışmamızda yaş, konjesif kalp yetmezliği, düşük oksijen satürasyonu ve solunum sayısı ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Fakat Cox regresyon testlerinde yaş bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir [OR 1.068, %95 güven aralığı (1.012-1.123)]. Konjesif kalp yetmezliği, oksijen satürasyonu, solunum sayısı gibi faktörler regresyon analizlerinde bağımsız risk faktörü olarak belirlenmemiştir.

Acil servis başvurusunda göğüs ağrısı ($P = 0.046$) ve senkop olması ($P = 0.046$), mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmamızda senkop toplamda %24 olguda vardı. Fakat cox regresyon analizinde bağımsız risk faktörü açısından olgularda senkop ve göğüs ağrısı olması istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkarmamıştır. Winter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada senkop oranı %10-20 arasında ve senkobun daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. [OR 1.82, %95 güven aralığı (1.14-2.90)] (186). FAST skorunun da bir parametresi olan senkop, bizim çalışmamızda mortaliteyi öngörmede bağımsız risk faktörü olarak bulunmamıştır. Senkop kararı daha çok hasta ve hasta yakınları tarafından verilen anamneze göre farklılık gösterebildiği ve hasta yakınlarının halsizliği de bilinç kaybı olarak tarifledikleri için bizim çalışmamızda senkop oranının bir miktar yüksek bulunmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

WBC sayısının fibrinojen, faktör VII ve faktör VIII seviyeleri ile ilişkilidir ve bu nedenle hiperkoagülabilité için bir belirteç olabileceği bazı çalışmalarda belirtilmiştir (187). Çalışmamızda hemogram parametrelerinden beyaz küre ve nötrofil sayısı mortalite açısından istatistiksel anlamlı bulundu ($P < 0.001$). Fakat beyaz küre ve nötrofil sayısı Cox regresyon analizinde mortaliteyi öngörmede bağımsız risk faktörü olarak bulunmadı. Ösken ve arkadaşları beyaz küre sayısının PTE hastalarında mortalite öngörücü olduğunu belirtmişlerdir [OR 1.150, %95 güven aralığı (1.060-

1.248)] (188). Venetz ve arkadaşları acil servise başvuruda akut PTE'si olan hastalarda, WBC sayısının kısa dönem mortalite ve hastaneye yeniden yatış için bağımsız bir öngördürücü olduğunu göstermiştir (189). Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MPV ve RDW değerlerinin pulmoner emboli hastalarında mortalite öngörücü olduğunu belirtilmiştir (190).

Choupard ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ve RIETE kayıt defterinden gelen veriler incelendiğinde böbrek fonksiyon testlerinin akut PTE hastalarında prognostik öngörücü kabul edildiğini görmekteyiz (191, 192). Ayrıca Choupard ve arkadaşlarının yaptığı çalışma aynı çalışmada 2019 ESC modeline GFR eklendiğinde 30 günlük mortaliteyi öngörmeye daha fazla güçlendiği belirtilmiştir (192). Çalışmamızda üre, kreatinin ve GFR değerlerinde mortalite açısından istatistiki anlamlı farkı vardı. Fakat Cox regresyon analizinde böbrek fonksiyon testleri mortalite açısından öngörücü değildi.

Kan gazı parametlerinden pH, laktat ve bikarbonat düzeylerinin ölen ve yaşayan olgu grubu arasında istatistiksel anlamlı farkı mevcuttur ($P < 0.001$). Plazma laktat düzeyi regresyon analizinde bağımsız risk faktörü olarak anlamlı bulunmuştur [OR 1.755, %95 güven aralığı (1.209-2.512)]. Literatürde Ebner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, >3.3 mmol/L venöz laktat değerinin, hastane içi olumsuz sonucu [OR 11.0, %95 güven aralığı (4.6-26.3)] ve tüm nedenli mortaliteyi [OR 3.8, %95 güven aralığı (1.3-11.3)] tahmin edebileceği belirtilmiştir (193). Vanni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada arteriyel kan gazındaki plazma laktat düzeyi ≥ 2 mmol/L olması hastane içi mortalite ile ilişkili bulunmuştur [OR 4.60, %95 güven aralığı (1.57-13.53)] (194). Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri kan gazı analizlerinin tümünün arteriyel veya venöz olmamasıdır. Retrospektif yapılan bu çalışmada rutinde alınan kan gazı analiz edilmiştir. Literatürde acil hastalarda arteriyel ve venöz laktat düzeylerini karşılaştıran önceki incelemelerde venöz laktatın arteriyel laktattan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (195,196). Aynı zamanda acil serviste arteriyel laktat yerine venöz laktat kullanılabileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur (197). Laktat yüksekliğinin mortaliteyle ilişkisi, prospektif yapılan çalışmalarla ve standart yaklaşımla erişilen kan gazları ile daha doğru sonuçlar verebilir.

Irmak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BTPA'daki trombüs lokalizasyonunun prognoza etkisi araştırılmış, ancak trombüs lokalizasyonu ile sağkalım arasında korelasyon saptanılmamıştır. Çalışmamızda ana pulmoner arterde trombüs varlığının, mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Kardiyak biyobelirteçlerin ve RVD bulgusunun akut PTE risk sınıflamasında ve yönetiminde önemli yeri vardır. Sağ ventrikül disfonksiyonun akut PTE'deki prognostik değeri ile ilgili bir meta analizde ekokardiyografi veya BTPA'da ölçülen RVD bulgusunun ölen hasta gruplarında daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Ekokardiyografi ile ölçülen sağ ventrikül fonsiyonları ile BTPA'da kesitsel ölçülen sağventrikül/sol ventrikül oranının benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir (198). Çalışmamızda da literatürle benzer olarak BTPA'da veya ekokardiyografide tespit edilen RVD bulgusu, mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P = 0.006$). Fakat bağımsız risk faktörü olarak bulunmamıştır. Bova ve arkadaşlarının yaptığı orta risk pulmoner emboli çalışmasında, mortalite ve kötü prognoz öngörücü olarak troponin [OR 2.49, % 95 güven aralığı (1.71-3.61)] ve RVD [OR 2.28, % 95 güven aralığı (1.58-3.29)] bulunmaktadır (122). Bizim çalışmamızda troponin T düzeylerinin kesme değerinin üzerinde olması Cox regresyon analizinde bağımsız risk faktörü olarak bulunmamıştır.

2019 ESC modeli, 11 parametrelili PESI veya 6 parametrelili sPEI skorlarıyla birlikte hemodinamik instabilite, sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları ve troponin pozitifliği durumlarının varlığı ile kombine iki aşamalı bir risk sınıflama sistemidir (24). Bova veya modifiye FAST skorlarına kıyasla hesaplanması daha zordur. Jiménez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PESI skorunun sadeleştirilmiş versiyonu (sPEI) ortaya çıkarılmıştır (199). sPEI skorunun, REITE kayıt defterinden alınan verilerle yapılan doğrulamasında, 30 günlük mortaliteyi tahmin etmede PESI ile benzer bir performansa sahip olduğu görülmüştür (199,200). Çalışmamızda 2019 ESC modeli sPEI kullanılarak oluşturulmuştur.

Bova skorunun, semptomatik akut PTE'li normotansif hastalarda prognozu kötü hasta gruplarını belirlemek için oluşturulmuş ve doğrulanmıştır. Kötü prognoz ihtimali yüksek hasta grubunu belirlemek, daha agresif tedaviye geçme ve yoğun bakımda yakın takip kararını vermek için önemli olacaktır (204). Bu yüzden akut

PTE' hastalarının orta-yüksek riskli hasta grubu belki de en çok merak edilen ve çalışma yapılan grubudur. Bova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tanımlanan Bova skorunun, 30 günlük mortalite ve olumsuz sonuçlar açısından akut PTE'li normotansif hastaları doğru bir şekilde sınıflandırdığı belirtilmiştir (201). Bova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tanımlanan Bova skorunun, 30 günlük mortalite ve olumsuz sonuçlar açısından akut PTE'li normotansif hastaları doğru bir şekilde sınıflandırdığı belirtilmiştir (202). Yine aynı çalışmada Bova skorunun, orta-yüksek riskli grubu belirlemede yüksek özgüllüğe (%94) rağmen duyarlılığı (%29) yeterli olmadığı görülmüştür (202). Çalışmamızda, Bova skorunun normotansif hastalarda orta-yüksek riskli grubu sınıflandırmada sensitivitesi %84.1, spesifitesi %58 bulunmuştur. Bova ve arkadaşlarının çalışmasında, Bova skoru mortaliteyle birlikte olumsuz sonuçlar açısından orta-yüksek riskli grubu tahmin etmede kullanılmıştır. Çalışmamızda ise mortalite tahmini yapılmıştır, farklılığın sebebi bu olabilir. Vanni ve arkadaşları duyarlılığı artırmak için Bova skorunu parametreleri arasında plazma laktat seviyelerini dahil etti (203). Çalışmamızda da plazma laktat düzeyinin 2.1 mmol/L'den daha fazla olmasının mortalite için bağımsız risk faktörü olduğunu bulunmuştur.

Hobohm ve arkadaşlarının akut PTE'li normotansif hastaların hızlı risk sınıflaması amacıyla yaptığı bir çalışmada, 2019 ESC modelinin, Bova ve modifiye FAST skorundan daha iyi performansı olduğu, tüm nedenli mortaliteyi ön görmede Bova skorunun anlamlı olmadığı fakat modifiye FAST skorunun mortaliteyi ön görmede anlamlı olduğu belirtilmiştir (205). Çalışmamızda Bova skorunun (0.797) ROC eğri analizinde EAA değerinin, 2019 ESC modelinden (0.776) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca Kaplan-Meier sağkalım testinde Bova skorunun Log-rank testinin (Log-rank testi = 21.321; $P < 0.001$) 2019 ESC modelinden (Log-rank testi = 21.065; $P < 0.001$) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Fakat 2019 ESC modelinin sensitivitesi ve spesifitesi Bova skorundan daha iyi olduğu tespit edilmiştir.

FAST skoru, hastanelerin çoğunda rutin olarak bulunmayan miyokard hasarı biyobelirteci olan H-FABP ölçülmesini gerektirmektedir. H-FABP proteinin yüksek duyarlılıklı troponin T ile değiştirilmesiyle oluşturulan modifiye FAST skorunun, normotansif PTE hastalarında eşdeğer prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir (121). Çalışmamızda modifiye FAST skorunun prognostik tahmin gücünü 2019 ESC modeli ve Bova skorlarıyla karşılaştırdığımızda, ROC eğri analizinde EAA değerinin

diğerlerinden daha düşük olduğunu bulunmuştur. Kaplan-Meier sağkalım testinde modifiye FAST skorunun Log-rank testi (Log-rank testi = 12.109; $P < 0.001$) Bova 2019 ESC modelinin sensitivitesi ve spesifitesinin modifiye FAST skorundan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Dellas ve arkadaşlarının çalışmasında FAST skorunun, 2019 ESC modeline göre 30 günlük olumsuz sonucu olan hastaları daha iyi sınıflandırdığı belirtilmiştir (206). Yine aynı çalışmada senkop oranı (%11) ve senkop tek değişkenli regresyon analizi sonuçları [OR 4.5 %95 güven aralığı (1.7–11.4)] belirtilmiştir. Çalışmamızda senkop oranı (%24) ve cox regresyon analizi sonuçları [OR 2.4 %95 güven aralığı (0.4–13.7)] bulunmuştur. Çalışmanın retrospektif oluşuna bağlı senkop kararının incelenen epikriz ve muayene notlarına göre verildiği göz önüne alındığında senkop oranının bir miktar yüksek olabileceğini ve FAST skorlarındaki bu farklılığın bu sebebe bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Bova ve modifiye FAST skoru acil hekimlerinin orta yüksek riskli hastaları kolayca belirlemelerine yardımcı olabilir. Orta-yüksek risk grubun belirlenmesi kötü prognozlu hastaların yoğun bakım ünitesine alınması konusunda hasta seçimine yardımcı olur. Düşük riskli grubun taburculuğunda veya ayaktan tedavide ve orta-yüksek riskli hastaların trombolitik gibi daha agresif tedavi kararı için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın retrospektif özelliğinden dolayı verilerin güvenilirliği daha azdır. RVD bulgusu ve RV/LV oranı, yapılabilen olgularda TTE veya BTPA'dan kesitsel ölçülerek yapılmıştır. Hastanemizde acil servisten akciğer sintigrafisi görüntülemesi yapılamadığı için sintigrafi ile tanısı başka bölümlerce konulan hastaları dışladık. Kan gazı analizindeki tüm kan gazları arteriyel değildi, venöz ve arteriel kan gazları beraber değerlendirilmeye alındı. İlk 30 gün içindeki tüm nedenlere bağlı mortalite incelenmiş olup PTE nedenli ölümler ayrıca tespit edilememiştir.

7. SONUÇ

Mekanik ventilatör ihtiyacının olması, immobilité varlığı, laktat 2.1 mmol/L'den fazla olması ve 71 yaşıñ üzerinde olmak akut PTE'de 30 günlük erken tüm nedenli mortalite için bağımsız risk faktörüdür. Bova skorunun mortaliteyi öngörme performansını 2019 ESC modeliyle eşdeğer bulduk. Bova ve modifiye FAST skorları, acil hekimlerinin orta yüksek riskli hastaları kolayca belirlemelerine yardımcı olabilir. Orta-yüksek risk grubun belirlenmesi kötü prognozlu hastaların yoğun bakım ünitesine alınmasında hasta seçimine yardımcı olur. Düşük riskli grubun taburculuğunda veya ayaktan tedavide ve orta-yüksek riskli hastaların trombolitik gibi daha agresif tedavi kararı için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKÇA

1. Vyas V, Goyal A. Acute Pulmonary Embolism. 2021 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32809386.
2. Huisman, M. V, Barco, S., Cannegieter, S. C., & Gal, G. Le. Pulmonary embolism. 2018; (May); doi: 10.1038/nrdp.2018.28
3. Journal, E. T., Dursun, R., Durgun, H. M., & Taylan, M. AFFECTING FACTORS ON EARLY MORTALITY. 2015; 18(2); 97–103
4. Busby, W., Bayer, A., & Pathy, J. Pulmonary embolism in the elderly. Age and Ageing 1988; 17(3); 205–9 doi: 10.1093/ageing/17.3.205
5. A, A. L. H. Acute pulmonary embolism. 2019; 19(3); 243–7
6. Morrone, D., & Morrone, V. Acute Pulmonary Embolism : Focus on the Clinical Picture. 2018; 48(5); 365–81
7. Maestre Peiró, A., González Gasch, A., & Monreal Bosch, M. Actualización en la estratificación de riesgo del tromboembolismo pulmonar agudo sintomático. Revista Clinica Espanola 2017; 217(6); 342–50 doi: 10.1016/j.rce.2017.02.018
8. Torbicki, A., Perrier, A., Konstantinides, S., Agnelli, G., Galiè, N., Pruszczyk, P., vd. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal 2008; 29(18); 2276–315 doi: 10.1093/eurheartj/ehn310
9. Pollack, C. V., Schreiber, D., Goldhaber, S. Z., Slattery, D., Fanikos, J., O’Neil, B. J., vd. 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). Journal of the American College of Cardiology 2011; 57(6); 700–6 doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.071

10. Jiménez, D., Aujesky, D., & Yusen, R. D. Risk stratification of normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *British Journal of Haematology* 2010; 151(5); 415–24 doi: 10.1111/J.1365-2141.2010.08406.X
11. Binder, L., Pieske, B., Olschewski, M., Geibel, A., Klostermann, B., Reiner, C., vd. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide or Troponin Testing Followed by Echocardiography for Risk Stratification of Acute Pulmonary Embolism. 2005; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.552216
12. Barco, S., Mahmoudpour, S. H., Planquette, B., Sanchez, O., Konstantinides, S. V., & Meyer, G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal* 2019; 40(11); 902-910A doi: 10.1093/eurheartj/ehy873
13. Jarcho, S. Book Review: *Thrombosis and Emboli (1846-1856)*. *Bulletin of the History of Medicine* 1998; 72(4); doi: 10.1353/bhm.1998.0208
14. Qi, H., Xiao, S., Shi, R., Ward, M. O., Chen, Y., Tu, W., vd. Enhanced Reader.pdf., *Nature*, 388. 539–47, 2018
15. Silverstein, M. D., Heit, J. A., Mohr, D. N., Petterson, T. M., O’Fallon, W. M., & Melton III, L. J. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population-Based Study. *Archives of Internal Medicine* 1998; 158(6); 585–93 doi: 10.1001/archinte.158.6.585
16. Lindblad, B., Sternby, N. H., & Bergqvist, D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *British Medical Journal* 1991; 302(6778); 709–11 doi: 10.1136/BMJ.302.6778.709
17. Hwang, H. G., Choi, W. Il, Lee, B., & Lee, C. W. Incidence and risk factors of recurrent venous thromboembolism after pulmonary embolism. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2019; 82(4); 341–7 doi: 10.4046/trd.2019.0019
18. Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., vd. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study

2010. *The Lancet* 2012; 380(9859); 2095–128 doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0
19. Beckman, M. G., Hooper, W. C., Critchley, S. E., & Ortel, T. L. Venous thromboembolism: a public health concern. *American journal of preventive medicine* 2010; 38(4 Suppl); S495-501 doi: 10.1016/j.amepre.2009.12.017
 20. Jiménez, D., De Miguel-Díez, J., Guijarro, R., Trujillo-Santos, J., Otero, R., Barba, R., vd. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism Analysis from the RIETE Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; 67(2); 162–70 doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.060
 21. Goldhaber, S. Z. Venous thromboembolism: Epidemiology and magnitude of the problem. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2012; 25(3); 235–42 doi: 10.1016/J.BEHA.2012.06.007
 22. Goldhaber, S. Z., Visani, L., & De Rosa, M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353(9162); 1386–9 doi: 10.1016/S0140-6736(98)07534-5
 23. Rogers, M. A. M., Levine, D. A., Blumberg, N., Flanders, S. A., Chopra, V., & Langa, K. M. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 125(17); 2092–9 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084467
 24. Konstantinides, S. V., Meyer, G., Bueno, H., Galié, N., Gibbs, J. S. R., Ageno, W., vd. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *European Heart Journal* 2020; 41(4); 543–603 doi: 10.1093/eurheartj/ehz405
 25. Van Hylckama Vlieg, A., & Middeldorp, S. Hormone therapies and venous thromboembolism: Where are we now?. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2011; 9(2); 257–66 doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04148.x
 26. Nakos, G., Kitsiouli, E. I., & Lekka, M. E. Bronchoalveolar lavage alterations

- in pulmonary embolism. *Pneumologie* 1999; 53(5);
27. Lankhaar, J. W., Westerhof, N., Faes, T. J. C., Marques, K. M. J., Marcus, J. T., Postmus, P. E., vd. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 2006; 291(4); doi: 10.1152/ajpheart.00336.2006
 28. McIntyre, K. M., & Sasahara, A. A. Hemodynamic and ventricular responses to pulmonary embolism. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1974; 17(3); 175–90 doi: 10.1016/0033-0620(74)90042-5
 29. Elliott G.C. Echocardiographic Evaluation of Pulmonary Embolism and Its Response to Therapeutic Interventions Echocardiographic Evaluation of Pulmonary Embolism and Its Response Therapeutic Interventions. *Chest* 1992; 101(Suppl 4); S163-171 doi: 10.1378/chest.101.4
 30. Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS, Howe JP, Ockens IS, P. J. Pulmonary embolism, pulmonary haemorrhage, pulmonary infarction. *The New England journal of medicine* 1977; 296(25); 1431–5
 31. Miniati, M., Prediletto, R., Formichi, B., Marini, C., Di Ricco, G., Tonelli, L., vd. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 159(3); 864–71 doi: 10.1164/ajrccm.159.3.9806130
 32. Stein, P. D., & Henry, J. W. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108(4); 978–81 doi: 10.1378/chest.108.4.978
 33. Pollack, C. V., Schreiber, D., Goldhaber, S. Z., Slattery, D., Fanikos, J., O’Neil, B. J., vd. 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). *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 57(6); 700–6 doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.071

34. Stein, P. D., & Henry, J. W. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997; 112(4); 974–9 doi: 10.1378/chest.112.4.974
35. Carpenter, S. L., Richardson, T., & Hall, M. Increasing rate of pulmonary embolism diagnosed in hospitalized children in the United States from 2001 to 2014. *Blood Advances* 2018; 2(12); 1403–8 doi: 10.1182/bloodadvances.2017013292
36. Arseven, O., Bingöl, Z., Çöplü, L., Erol, S., Oğuzülgen, K., Okumuş, N., vd. Türk toraks derneği pulmoner tromboembolizm tani ve tedavi uzlaşi raporu 2021. 2021
37. Heit, J. A. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology* 2015; 12(8); 464–74 doi: 10.1038/nrcardio.2015.83
38. Stein, P. D., Matta, F., Musani, M. H., & Diaczok, B. Silent Pulmonary Embolism in Patients with Deep Venous Thrombosis: A Systematic Review. *American Journal of Medicine* 2010; 123(5); 426–31 doi: 10.1016/j.amjmed.2009.09.037
39. Stein, P. D., Dalen, J. E., McIntyre, K. M., Sasahara, A. A., Wenger, N. K., & Willis, P. W. The electrocardiogram in acute pulmonary embolism. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1975; 17(4); 247–57 doi: 10.1016/S0033-0620(75)80016-8
40. Geibel, A., Zehender, M., Kasper, W., Olschewski, M., Klima, C., & Konstantinides, S. V. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *European Respiratory Journal* 2005; 25(5); 843–8 doi: 10.1183/09031936.05.00119704
41. Rodger, M., Makropoulos, D., Turek, M., Quevillon, J., Raymond, F., Rasuli, P., vd. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *American Journal of Cardiology* 2000; 86(7); 807–9 doi: 10.1016/S0002-9149(00)01090-0
42. Fletcher, a. ECGs for the emergency physician. *Emergency medicine journal* :

EMJ 2005; 22(5); 392

43. Ullman, E., Brady, W. J., Perron, A. D., Chan, T., & Mattu, A. Electrocardiographic manifestations of pulmonary embolism. *American Journal of Emergency Medicine* 2001; 19(6); 514–9 doi: 10.1053/ajem.2001.27172
44. Judith E. Tintinalli. *Tintinalli's Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide*. 2018
45. Ku, S. C., Wei, Y. F., & Lin, L. C. Pulmonary infarction from central venous air embolism mimicking round pneumonia. *Thorax* 2007; 62(4); 372 doi: 10.1136/thx.2006.067652
46. Franklin, J., & Sheldon, M. PCO ~ differences. 2019; 349–54
47. Sharma, S., Hashmi, M. F., & Burns, B. *Alveolar Gas Equation*. Treasure Island (FL), 2022
48. Khan, Y. S., & Lynch, D. T. *Histology, Lung*. Treasure Island (FL), 2022
49. Jay, M., Dodd, P. E., Ockelford, P. A., Coates, G., Sc, M., Gill, G. J., vd. of *Internal Medicine*. 2017; 98(6); 891–9
50. Injured, A. C. S. I. N., & Patients, B. a Clinico-Pathological Study in Injured and Burned Patients. 1959;
51. Venkatachalam, S., Wu, G., & Ahmad, M. Echocardiographic assessment of the right ventricle in the current era: Application in clinical practice. *Echocardiography* 2017; 34(12); 1930–47 doi: 10.1111/echo.13651
52. Frazee, B. W., & Snoey, E. R. Diagnostic role of ed ultrasound in deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *American Journal of Emergency Medicine* 1999; 17(3); 271–8 doi: 10.1016/S0735-6757(99)90123-7
53. Kim, D. J., Byyny, R. L., Rice, C. A., Faragher, J. P., Nordenholz, K. E., Haukoos, J. S., vd. Test Characteristics of Emergency Physician–Performed Limited Compression Ultrasound for Lower-Extremity Deep Vein Thrombosis. *Journal of Emergency Medicine* 2016; 51(6); 684–90 doi:

10.1016/j.jemermed.2016.07.013

54. Arseven, O., Bingöl, Z., Çöplü, L., Erol, S., Oğuzülgen, K., Okumuş, N., vd. Türk toraks derneği pulmoner tromboembolizm tani ve tedavi uzlaşi raporu 2021. 2021; undefined-undefined Erişim: Eki. 10, 2021. Available from: URL: https://www.mendeley.com/catalogue/e758da5e-6dc0-30a5-98a1-729a6321a7eb/?utm_source=desktop&utm_medium=1.19.8&utm_campaign=open_catalog&userDocumentId=%7B1eb33c8e-1cbc-4442-8458-78edc23a162b%7D. Available at: https://www.mendeley.com/catalogue/e758da5e-6dc0-30a5-98a1-729a6321a7eb/?utm_source=desktop&utm_medium=1.19.8&utm_campaign=open_catalog&userDocumentId=%7B1eb33c8e-1cbc-4442-8458-78edc23a162b%7D
55. Michels, G., Breitzkreutz, R., & Pfister, R. Stellenwert der Lungensonographie in der Notfall- und Intensivmedizin. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2014; 139(45); 2301–7 doi: 10.1055/s-0034-1387309
56. Judith E. Tintinalli, MD, M. Tintinalli's Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide. 2018
57. Fields, J. M., Davis, J., Girson, L., Au, A., Potts, J., Morgan, C. J., vd. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism : A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the American Society of Echocardiography 2016; doi: 10.1016/j.echo.2017.03.004
58. Grifoni, S., Olivotto, I., Cecchini, P., Pieralli, F., Camaiti, A., Santoro, G., vd. Pulmonary Embolism , Normal Blood Pressure , and Echocardiographic Right Ventricular Dysfunction. 2000; 2817–22
59. Kurnicka, K., Lichodziejewska, B., Goliszek, S., Dzikowska-Diduch, O., Zdończyk, O., Kozłowska, M., vd. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. Journal of the American Society of Echocardiography 2016; 29(9); 907–13 doi: 10.1016/j.echo.2016.05.016
60. Tubaro, M., Vranckx, P., & Price, S. Oxford Medicine Online The ESC

Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care. 2016

61. Barbarawi, M., Kollipara, V., Bachuwa, G., & Alkotob, L. McConnell's sign in a patient with pulmonary embolism. *BMJ Case Reports* 2018; 11(1); 10–1 doi: 10.1136/bcr-2018-227576
62. Zanobetti, M., Converti, C., Conti, A., Viviani, G., Guerrini, E., Boni, V., vd. Prognostic value of emergency physician performed echocardiography in patients with acute pulmonary thromboembolism. *Western Journal of Emergency Medicine* 2013; 14(5); 509–17 doi: 10.5811/westjem.2013.4.12690
63. Pruszczyk, P., Goliszek, S., Lichodziejewska, B., Kostrubiec, M., Ciurzyński, M., Kurnicka, K., vd. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2014; 7(6); 553–60 doi: 10.1016/j.jcmg.2013.11.004
64. Essien, E., & Rali, P. Pulmonary Embolism. 2019; 103 549–64 doi: 10.1016/j.mcna.2018.12.013
65. Righini, M., Van Es, J., Den Exter, P. L., Roy, P. M., Verschuren, F., Ghuysen, A., vd. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: The ADJUST-PE study., *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 311(11);. 1117–24, 2014, doi: 10.1001/jama.2014.2135
66. Mor-Avi, V., Lang, R. M., Badano, L. P., Belohlavek, M., Cardim, N. M., Derumeaux, G., vd. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications: Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2011; 24(3); 277–313 doi: 10.1016/j.echo.2011.01.015
67. Perrier, A., Desmarais, S., Goehring, C., De Moerloose, P., Morabia, A., Unger, P. F., vd. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997; 156(2 I); 492–6 doi: 10.1164/ajrccm.156.2.9702032

68. van der Hulle, T., Cheung, W. Y., Kooij, S., Beenen, L. F. M., van Bommel, T., van Es, J., vd. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* (London, England) 2017; 390(10091); 289–97 doi: 10.1016/S0140-6736(17)30885-1
69. van der Pol, L. M., van der Hulle, T., Cheung, Y. W., Mairuhu, A. T. A., Schaar, C. G., Faber, L. M., vd. No added value of the age-adjusted D-dimer cut-off to the YEARS algorithm in patients with suspected pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2017; 15(12); 2317–24 doi: 10.1111/jth.13852
70. Eggers, K. M., Jernberg, T., & Lindahl, B. Cardiac Troponin Elevation in Patients Without a Specific Diagnosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2019; 73(1); 1–9 doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.082
71. Kavasoglu, M. E., Eken, C., Eray, O., Serinken, M., & Gulen, B. Value of High-Sensitive Cardiac Troponin in Predicting Mortality in the Emergency Department. *Clinical laboratory* 2016; 62(8); 1483–9 doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.151211
72. Weekes, A. J., Thacker, G., Troha, D., Johnson, A. K., Chanler-Berat, J., Norton, H. J., vd. Diagnostic Accuracy of Right Ventricular Dysfunction Markers in Normotensive Emergency Department Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Annals of Emergency Medicine* 2016; 68(3); 277–91 doi: 10.1016/J.ANNEMERGEMED.2016.01.027
73. Barco, S., Mahmoudpour, S. H., Planquette, B., Sanchez, O., Konstantinides, S. V., & Meyer, G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal* 2019; 40(11); 902–10 doi: 10.1093/eurheartj/ehy873
74. Duffett, L., Castellucci, L. A., & Forgie, M. A. Pulmonary embolism : update on management and controversies. 2020; doi: 10.1136/bmj.m2177
75. Bajaj, A., Rathor, P., Sehgal, V., Kabak, B., Shetty, A., Al Masalmeh, O., vd.

- Prognostic Value of Biomarkers in Acute Non-massive Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lung* 2015; 193(5); 639–51 doi: 10.1007/s00408-015-9752-4
76. Vanni, S., Viviani, G., Baioni, M., Pepe, G., Nazerian, P., Socci, F., vd. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: The thrombo-embolism lactate outcome study. *Annals of Emergency Medicine* 2013; 61(3); 330–8 doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.10.022
 77. Kostrubiec, M., Pływaczewska, M., Jiménez, D., Lankeit, M., Ciurzynski, M., Konstantinides, S., vd. The Prognostic Value of Renal Function in Acute Pulmonary Embolism-A Multi-Centre Cohort Study. *Thrombosis and haemostasis* 2019; 119(1); 140–8 doi: 10.1055/s-0038-1676522
 78. Zhou, X.-Y., Chen, H.-L., & Ni, S.-S. Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *International journal of cardiology* 2017; 227 251–6 doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.120
 79. Godwin, J. D., Webb, W. R., Gamsu, G., & Ovenfors, C. O. Computed Pulmonary Tomography Embolism of. *AJR. American journal of roentgenology* 1980; 135(4); 691–5 Available from: URL: [Http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6778100](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6778100). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6778100>
 80. Blachere, H., Latrabe, V., Montaudon, M., Valli, N., Couffinhal, T., Raherisson, C., vd. Pulmonary embolism revealed on helical CT angiography: Comparison with ventilation-perfusion radionuclide lung scanning. *American Journal of Roentgenology* 2000; 174(4); 1041–7 doi: 10.2214/ajr.174.4.1741041
 81. Palm, V., Rengier, F., Rajiah, P., Heussel, C. P., & Partovi, S. Acute Pulmonary Embolism: Imaging Techniques, Findings, Endovascular Treatment and Differential Diagnoses. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren* 2020; 192(1); 38–49 doi: 10.1055/a-0900-4200

82. Raczeck, P., Minko, P., Graeber, S., Fries, P., Seidel, R., Buecker, A., vd. Influence of respiratory position on contrast attenuation in pulmonary CT angiography: A prospective randomized clinical trial. *American Journal of Roentgenology* 2016; 206(3); 481–6 doi: 10.2214/AJR.15.15176
83. Wittram, C. How I do it: CT pulmonary angiography. *American Journal of Roentgenology* 2007; 188(5); 1255–61 doi: 10.2214/AJR.06.1104
84. Gordin F, Med- WVA, Abrams D, Francisco S, Babiker A, Re- M, et al. New England Journal. 2006;. *New England Journal*. 2006; 2283–96.
85. Meinel, F. G., Graef, A., Bamberg, F., Thieme, S. F., Schwarz, F., Sommer, W. H., vd. Effectiveness of automated quantification of pulmonary perfused blood Volume Using dual-energy CTPA for the severity assessment of acute pulmonary embolism. *Investigative Radiology* 2013; 48(8); 563–9 doi: 10.1097/RLI.0b013e3182879482
86. Meinel, F. G., Nance, J. W., Joseph Schoepf, U., Hoffmann, V. S., Thierfelder, K. M., Costello, P., vd. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Medicine* 2015; 128(7); 747-759.e2 doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.023
87. Mortensen, J., & Gutte, H. SPECT/CT and pulmonary embolism. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2014; 41(SUPPL. 1); doi: 10.1007/s00259-013-2614-5
88. Sostman, H. D., Stein, P. D., Gottschalk, A., Matta, F., Hull, R., & Goodman, L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology* 2008; 246(3); 941–6 doi: 10.1148/radiol.2463070270
89. Schümichen, C., Schmidt, M., & Krause, T. [Lung scintigraphy]. *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* 2018; 57(3); 74–91 doi: 10.1055/s-0038-1649553
90. Birdwell, R. L. Female Breast Radiation Exposure During CT Pulmonary

Angiography Parker MS, Hui FK, Camacho MA, et al (Med College of Virginia, Richmond) AJR 185:1228_1233, 2005. Yearbook of Diagnostic Radiology 2006;

91. Qanadli, S. D., Hajjam, M. E., Mesurolle, B., Barré, O., Bruckert, F., Joseph, T., vd. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. Radiology 2000; 217(2); 447–55 doi: 10.1148/radiology.217.2.r00nv01447
92. Goodman, L. R., Stein, P. D., Matta, F., Sostman, H. D., Wakefield, T. W., Woodard, P. K., vd. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. AJR. American journal of roentgenology 2007; 189(5); 1071–6 doi: 10.2214/AJR.07.2388
93. Revel, M. P., Sanchez, O., Couchon, S., Planquette, B., Hernigou, A., Niarra, R., vd. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the “IRM-EP” study. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2012; 10(5); 743–50 doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04652.x
94. Huisman, M. V, & Klok, F. A. Magnetic resonance imaging for diagnosis of acute pulmonary embolism: not yet a suitable alternative to CT-PA. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2012; 10(5); 741–2 doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04678.x
95. Bland, J. M., & Altman, D. G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet (London, England) 1986; 1(8476); 307–10
96. Penalzoa, A., Verschuren, F., Meyer, G., Quentin-Georget, S., Soulie, C., Thys, F., vd. Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. Annals of emergency medicine 2013; 62(2); 117-124.e2 doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.11.002
97. Sanders, S., Doust, J., & Glasziou, P. A systematic review of studies comparing diagnostic clinical prediction rules with clinical judgment. PloS

one 2015; 10(6); e0128233 doi: 10.1371/journal.pone.0128233

98. Gibson, N. S., Sohne, M., Kruip, M. J. H. A., Tick, L. W., Gerdes, V. E., Bossuyt, P. M., vd. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis* 2008; 99(1); 229–34 doi: 10.1160/TH07-05-0321
99. Klok, F. A., Mos, I. C. M., Nijkeuter, M., Righini, M., Perrier, A., Le Gal, G., vd. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Archives of internal medicine* 2008; 168(19); 2131–6 doi: 10.1001/archinte.168.19.2131
100. Wells, P. S., Anderson, D. R., Rodger, M., Ginsberg, J. S., Kearon, C., Gent, M., vd. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thrombosis and haemostasis* 2000; 83(3); 416–20
101. Rodger, M. A., Maser, E., Stiell, I., Howley, H. E. A., & Wells, P. S. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thrombosis research* 2005; 116(2); 101–7 doi: 10.1016/j.thromres.2004.10.011
102. Wolf, S. J., McCubbin, T. R., Feldhaus, K. M., Faragher, J. P., & Adcock, D. M. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Annals of emergency medicine* 2004; 44(5); 503–10 doi: 10.1016/j.annemergmed.2004.04.002
103. Wong, D. D., Ramaseshan, G., & Mendelson, R. M. Comparison of the Wells and Revised Geneva Scores for the diagnosis of pulmonary embolism: an Australian experience. *Internal medicine journal* 2011; 41(3); 258–63 doi: 10.1111/j.1445-5994.2010.02204.x
104. Klok, F. A., Kruisman, E., Spaan, J., Nijkeuter, M., Righini, M., Aujesky, D., vd. Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2008; 6(1); 40–4 doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02820.x

105. Kline, J. A., Israel, E. G., Michelson, E. A., O'Neil, B. J., Plewa, M. C., & Portelli, D. C. Diagnostic accuracy of a bedside D-dimer assay and alveolar dead-space measurement for rapid exclusion of pulmonary embolism: a multicenter study. *JAMA* 2001; 285(6); 761–8 doi: 10.1001/jama.285.6.761
106. Kline, J. A., Mitchell, A. M., Kabrhel, C., Richman, P. B., & Courtney, D. M. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2004; 2(8); 1247–55 doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00790.x
107. Da, C. L., Prindiville, S., Dg, W., Willett, W., Cooperative, V. A., & Group, S. Critical Review Form : Prognosis. 2005; 290(22); 2959
108. Lessler, A. L., Isserman, J. A., Agarwal, R., Palevsky, H. I., & Pines, J. M. Testing low-risk patients for suspected pulmonary embolism: a decision analysis. *Annals of emergency medicine* 2010; 55(4); 316-326.e1 doi: 10.1016/j.annemergmed.2009.12.001
109. Cohen, A. T., Agnelli, G., Anderson, F. A., Arcelus, J. I., Bergqvist, D., Brecht, J. G., vd. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thrombosis and haemostasis* 2007; 98(4); 756–64
110. Konstantinides, S. V., Torbicki, A., Agnelli, G., Danchin, N., Fitzmaurice, D., Galiè, N., vd. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European heart journal* 2014; 35(43); 3033–69, 3069a-3069k doi: 10.1093/eurheartj/ehu283
111. Raja, A. S., Greenberg, J. O., Qaseem, A., Denberg, T. D., Fitterman, N., & Schuur, J. D. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Annals of internal medicine* 2015; 163(9); 701–11 doi: 10.7326/M14-1772
112. Tanabe, Y., Landeras, L., Ghandour, A., Partovi, S., & Rajiah, P. State-of-the-art pulmonary arterial imaging - Part 1. VASA. *Zeitschrift fur*

Gefasskrankheiten 2018; 47(5); 345–59 doi: 10.1024/0301-1526/a000708

113. Donzé, J., Le Gal, G., Fine, M. J., Roy, P. M., Sanchez, O., Verschuren, F., vd. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index: A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thrombosis and Haemostasis* 2008; 100(5); 943–8 doi: 10.1160/TH08-05-0285
114. Aujesky, D., Obrosky, D. S., Stone, R. A., Auble, T. E., Perrier, A., Cornuz, J., vd. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; 172(8); 1041–6 doi: 10.1164/rccm.200506-862OC
115. Elias, A., Mallett, S., Daoud-Elias, M., Poggi, J. N., & Clarke, M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6(4); doi: 10.1136/bmjopen-2015-010324
116. Kohn, C. G., Mearns, E. S., Parker, M. W., Hernandez, A. V., & Coleman, C. I. Prognostic accuracy of clinical prediction rules for early post-pulmonary embolism all-cause mortality: A bivariate meta-analysis. *Chest* 2015; 147(4); 1043–62 doi: 10.1378/chest.14-1888
117. Klok, F. A., Mos, I. C. M., & Huisman, M. V. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008; 178(4); 425–30 doi: 10.1164/rccm.200803-459OC
118. Becattini, C., Vedovati, M. C., & Agnelli, G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116(4); 427–33 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.680421
119. Jiménez, D., Aujesky, D., Moores, L., Gómez, V., Martí, D., Briongos, S., vd. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax* 2011; 66(1); 75–81 doi: 10.1136/THX.2010.150656
120. Jimenez, D., Lobo, J. L., Fernandez-Golfin, C., Portillo, A. K., Nieto, R.,

- Lankeit, M., vd. Effectiveness of prognosticating pulmonary embolism using the ESC algorithm and the Bova score. *Thrombosis and Haemostasis* 2016; 115(4); 827–34 doi: 10.1160/TH15-09-0761
121. Hobohm, L., Hellenkamp, K., Hasenfuß, G., Münzel, T., Konstantinides, S., & Lankeit, M. Comparison of risk assessment strategies for not-high-risk pulmonary embolism. *European Respiratory Journal* 2016; 47(4); 1170–8 doi: 10.1183/13993003.01605-2015
 122. Bova, C., Sanchez, O., Prandoni, P., Lankeit, M., Konstantinides, S., Vanni, S., vd. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *European Respiratory Journal* 2014; 44(3); 694–703 doi: 10.1183/09031936.00006114
 123. Hobohm, L., Hellenkamp, K., Hasenfuß, G., Münzel, T., Konstantinides, S., & Lankeit, M. Comparison of risk assessment strategies for not-high-risk pulmonary embolism. *The European respiratory journal* 2016; 47(4); 1170–8 doi: 10.1183/13993003.01605-2015
 124. Dellas, C., Tschepe, M., Seeber, V., Zwiener, I., Kuhnert, K., Schäfer, K., vd. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis* 2014; 111(5); 996–1003 doi: 10.1160/TH13-08-0663
 125. Lankeit, M., Friesen, D., Schäfer, K., Hasenfuß, G., Konstantinides, S., & Dellas, C. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2013; 102(1); 73–80 doi: 10.1007/s00392-012-0498-1
 126. Becattini, C., Agnelli, G., Lankeit, M., Masotti, L., Pruszczyk, P., Casazza, F., vd. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *The European respiratory journal* 2016; 48(3); 780–6 doi: 10.1183/13993003.00024-2016
 127. Aujesky, D., Roy, P. M., Verschuren, F., Righini, M., Osterwalder, J., Egloff, M., vd. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute

- pulmonary embolism: An international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet* 2011; 378(9785); 41–8 doi: 10.1016/S0140-6736(11)60824-6
128. Zondag, W., Mos, I. C. M., Creemers-Schild, D., Hoogerbrugge, A. D. M., Dekkers, O. M., Dolsma, J., vd. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2011; 9(8); 1500–7 doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04388.x
 129. Guyatt, G. H., Akl, E. A., Crowther, M., Gutterman, D. D., & Schünemann, H. J. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl); 7S-47S doi: 10.1378/chest.1412S3
 130. Sekhri, V., Mehta, N., Rawat, N., Lehrman, S. G., & Aronow, W. S. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Archives of medical science : AMS* 2012; 8(6); 957–69 doi: 10.5114/aoms.2012.32402
 131. Grifoni, S., Olivotto, I., Cecchini, P., Pieralli, F., Camaiti, A., Santoro, G., vd. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101(24); 2817–22 doi: 10.1161/01.cir.101.24.2817
 132. Rivera-Lebron, B., McDaniel, M., Ahrar, K., Alrifai, A., Dudzinski, D. M., Fanola, C., vd. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium., *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 25. 2019, doi: 10.1177/1076029619853037
 133. Messika, J., Goutorbe, P., Hajage, D., & Ricard, J.-D. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine* 2017; 24(3); 230–2 doi: 10.1097/MEJ.0000000000000420
 134. Mercat, A., Diehl, J. L., Meyer, G., Teboul, J. L., & Sors, H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Critical care*

- medicine 1999; 27(3); 540–4 doi: 10.1097/00003246-199903000-00032
135. Green, E. M., & Givertz, M. M. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Current heart failure reports* 2012; 9(3); 228–35 doi: 10.1007/s11897-012-0104-x
 136. Ghignone, M., Girling, L., & Prewitt, R. M. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984; 60(2); 132–5 doi: 10.1097/00000542-198402000-00009
 137. Banerjee, T. P., & Mora, J. C. The management of pulmonary embolism. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2020; 21(3); 139–46 doi: 10.1016/j.mpaic.2019.12.008
 138. Manier, G., & Castaing, Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *The American review of respiratory disease* 1992; 145(1); 130–6 doi: 10.1164/ajrccm/145.1.130
 139. Dolmatova, E. V, Moazzami, K., Cocke, T. P., Elmann, E., Vaidya, P., Ng, A. F., vd. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Massive Pulmonary Embolism. *Heart & lung : the journal of critical care* 2017; 46(2); 106–9 doi: 10.1016/j.hrtlng.2016.11.005
 140. Weinberg, A., Tapson, V. F., & Ramzy, D. Massive Pulmonary Embolism: Extracorporeal Membrane Oxygenation and Surgical Pulmonary Embolectomy. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2017; 38(1); 66–72 doi: 10.1055/s-0036-1597559
 141. Corsi, F., Lebreton, G., Bréchet, N., Hekimian, G., Nieszkowska, A., Trouillet, J.-L., vd. Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Critical care (London, England)* 2017; 21(1); 76 doi: 10.1186/s13054-017-1655-8
 142. Meneveau, N., Guillon, B., Planquette, B., Piton, G., Kimmoun, A., Gaide-Chevronnay, L., vd. Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicentre series of 52

- cases. *European heart journal* 2018; 39(47); 4196–204 doi: 10.1093/eurheartj/ehy464
143. Yusuff, H. O., Zochios, V., & Vuylsteke, A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion* 2015; 30(8); 611–6 doi: 10.1177/0267659115583377
 144. Swol, J., Buchwald, D., Strauch, J., & Schildhauer, T. A. Extracorporeal life support (ECLS) for cardiopulmonary resuscitation (CPR) with pulmonary embolism in surgical patients - a case series. *Perfusion* 2016; 31(1); 54–9 doi: 10.1177/0267659115583682
 145. Lott, C., Truhlář, A., Alfonzo, A., Barelli, A., González-Salvado, V., Hinkelbein, J., vd. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2021; 161 152–219 doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.011
 146. Soar, J., Berg, K. M., Andersen, L. W., Böttiger, B. W., Cacciola, S., Callaway, C. W., vd. Adult Advanced Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations., *Resuscitation*, 156. A80–119, 2020, doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.09.012
 147. Smith, S. B., Geske, J. B., Maguire, J. M., Zane, N. A., Carter, R. E., & Morgenthaler, T. I. Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism. *Chest* 2010; 137(6); 1382–90 doi: 10.1378/chest.09-0959
 148. Jaff, M. R., McMurtry, M. S., Archer, S. L., Cushman, M., Goldenberg, N., Goldhaber, S. Z., vd. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A scientific statement from the american heart association. *Circulation* 2011; 123(16); 1788–830 doi: 10.1161/CIR.0b013e318214914f
 149. Garcia, D. A., Baglin, T. P., Weitz, J. I., & Samama, M. M. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th

- ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl); e24S-e43S doi: 10.1378/chest.11-2291
150. Kearon, C., Kahn, S. R., Agnelli, G., Goldhaber, S., Raskob, G. E., & Comerota, A. J. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl); 454S-545S doi: 10.1378/chest.08-0658
 151. Büller, H. R., Agnelli, G., Hull, R. D., Hyers, T. M., Prins, M. H., & Raskob, G. E. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl); 401S-428S doi: 10.1378/chest.126.3_suppl.401S
 152. Raschke, R. A., Reilly, B. M., Guidry, J. R., Fontana, J. R., & Srinivas, S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a “standard care” nomogram. A randomized controlled trial. *Annals of internal medicine* 1993; 119(9); 874–81 doi: 10.7326/0003-4819-119-9-199311010-00002
 153. Brill-Edwards, P., Ginsberg, J. S., Johnston, M., & Hirsh, J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Annals of internal medicine* 1993; 119(2); 104–9 doi: 10.7326/0003-4819-119-2-199307150-00002
 154. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):401S-428S. doi: 10.1378/chest.126.3_suppl.401S. Erratum in: *Chest*. 2005 Jan;127(1):416. PMID: 15383479.
 155. Stein, P. D., Hull, R. D., Matta, F., Yaekoub, A. Y., & Liang, J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *The American journal of medicine* 2009; 122(10); 919–30 doi: 10.1016/j.amjmed.2009.03.026
 156. Cossette, B., Pelletier, M.-E., Carrier, N., Turgeon, M., Leclair, C., Charron, P., vd. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context

- of a quality improvement initiative. *The Annals of pharmacotherapy* 2010; 44(6); 994–1002 doi: 10.1345/aph.1M615
157. Witt, D. M., Clark, N. P., Kaatz, S., Schnurr, T., & Ansell, J. E. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2016; 41(1); 187–205 doi: 10.1007/s11239-015-1319-y
 158. van Es, N., Coppens, M., Schulman, S., Middeldorp, S., & Büller, H. R. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; 124(12); 1968–75 doi: 10.1182/blood-2014-04-571232
 159. Schulman, S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *Journal of internal medicine* 2014; 275(1); 1–11 doi: 10.1111/joim.12138
 160. Arcasoy, S. M., & Vachani, A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clinics in chest medicine* 2003; 24(1); 73–91 doi: 10.1016/s0272-5231(02)00051-5
 161. Daniels, L. B., Parker, J. A., Patel, S. R., Grodstein, F., & Goldhaber, S. Z. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *The American journal of cardiology* 1997; 80(2); 184–8 doi: 10.1016/s0002-9149(97)00315-9
 162. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58(6); 470–83 doi: 10.1136/thorax.58.6.470
 163. Meneveau, N., Séronde, M.-F., Blonde, M.-C., Legalery, P., Didier-Petit, K., Briand, F., vd. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129(4); 1043–50 doi: 10.1378/chest.129.4.1043
 164. Meyer, G., Vicaut, E., Danays, T., Agnelli, G., Becattini, C., Beyer-Westendorf, J., vd. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *The New England journal of medicine* 2014; 370(15); 1402–11 doi:

10.1056/NEJMoa1302097

165. Sinnaeve, P. R., Alexander, J. H., Bogaerts, K., Belmans, A., Wallentin, L., Armstrong, P., vd. Efficacy of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: one-year follow-up results of the Assessment of the Safety of a New Thrombolytic-3 (ASSENT-3) randomized trial in acute myocardial infarction. *American heart journal* 2004; 147(6); 993–8 doi: 10.1016/j.ahj.2003.12.028
166. Becattini, C., Agnelli, G., Salvi, A., Grifoni, S., Pancaldi, L. G., Enea, I., vd. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thrombosis research* 2010; 125(3); e82-6 doi: 10.1016/j.thromres.2009.09.017
167. Dong, B., Jirong, Y., Liu, G., Wang, Q., & Wu, T. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006; (2); CD004437 doi: 10.1002/14651858.CD004437.pub2
168. Thabut, G., Thabut, D., Myers, R. P., Bernard-Chabert, B., Marrash-Chahla, R., Mal, H., vd. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 40(9); 1660–7 doi: 10.1016/s0735-1097(02)02381-1
169. Tebbe, U., Bramlage, P., Graf, A., Lechleitner, P., Bode, C., Riess, F.-C., vd. Desmoteplase in acute massive pulmonary thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis* 2009; 101(3); 557–62
170. Kucher, N., Boekstegers, P., Müller, O. J., Kupatt, C., Beyer-Westendorf, J., Heitzer, T., vd. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014; 129(4); 479–86 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544
171. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism_ Consensus Practice from the PERT Consortium _ Enhanced Reader.pdf.
172. He, C., Von Segesser, L. K., Kappetein, P. A., Mestres, C. A., Smith, J. A., &

- Choong, C. K. C. Acute pulmonary embolectomy. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2013; 43(6); 1087–95 doi: 10.1093/ejcts/ezs605
173. Kearon, C., Akl, E. A., Comerota, A. J., Prandoni, P., Bounameaux, H., Goldhaber, S. Z., vd. *Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl); e419S-e496S doi: 10.1378/chest.11-2301
 174. Mathew, T. C., Ramsaran, E. K., & Aragam, J. R. Impending paradoxical embolism in acute pulmonary embolism: diagnosis by transesophageal echocardiography and treatment by emergent surgery. *American heart journal* 1995; 129(4); 826–7 doi: 10.1016/0002-8703(95)90337-2
 175. Myers, P. O., Bounameaux, H., Panos, A., Lerch, R., & Kalangos, A. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest* 2010; 137(1); 164–70 doi: 10.1378/chest.09-0961
 176. Leacche, M., Unic, D., Goldhaber, S. Z., Rawn, J. D., Aranki, S. F., Couper, G. S., vd. Modern surgical treatment of massive pulmonary. 2005; (May); doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.10.023
 177. Enhanced Reader.pdf.
 178. Keeling, W. B., Sundt, T., Leacche, M., Okita, Y., Binongo, J., Lasajanak, Y., vd. Outcomes After Surgical Pulmonary Embolectomy for Acute Pulmonary Embolus : A Multi-institutional Study. *The Annals of Thoracic Surgery* 2016; doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.004
 179. Investigation, O. on Risk of Recurrent Pulmonary Embolism. 2015; 313(16); 1627–35 doi: 10.1001/jama.2015.3780
 180. de Winter, M. A., van Bergen, E. D. P., Welsing, P. M. J., Kraaijeveld, A. O., Kaasjager, K. H. A. H., & Nijkeuter, M. The Prognostic Value of Syncope on Mortality in Patients With Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Emergency Medicine* 2020; 76(4); 527–41 doi:

10.1016/j.annemergmed.2020.03.026

181. Chwan Ng, A. C., Chung, T., Yong, A. S. C., Wong, H. S. P., Celermajer, D. S., & Kritharides, L. Long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality of 1023 patients with confirmed acute pulmonary embolism., *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 4(1);. 122–8, 2011, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.958397
182. Keller, K., Rappold, L., Gerhold-Ay, A., Hobohm, L., Hasenfuß, G., Konstantinides, S. V., vd. Sex-specific differences in pulmonary embolism. *Thrombosis Research* 2019; 178(January); 173–81 doi: 10.1016/j.thromres.2019.04.020
183. Stein, P. D., Gottschalk, A., Saltzman, H. A., & Terrin, M. L. Diagnosis of acute pulmonary embolism in the elderly., *Journal of the American College of Cardiology*, 18(6);. 1452–7, 1991, doi: 10.1016/0735-1097(91)90674-X
184. El Ghouli, J., Bendayekh, A., Fki, W., Yengui, I., Ferjani, S., Milouchi, S., vd. Risk factors for hospital mortality during pulmonary embolism. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2020; 69(1); 7–11 doi: 10.1016/j.ancard.2020.01.001
185. Goldhaber, S. Z., Visani, L., & De Rosa, M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353(9162); 1386–9 doi: 10.1016/S0140-6736(98)07534-5
186. de Winter, M. A., van Bergen, E. D. P., Welsing, P. M. J., Kraaijeveld, A. O., Kaasjager, K. H. A. H., & Nijkeuter, M. The Prognostic Value of Syncope on Mortality in Patients With Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of emergency medicine* 2020; 76(4); 527–41 doi: 10.1016/j.annemergmed.2020.03.026
187. Agterof MJ, Schutgens RE, Moumli N, Eijkemans MJ, van der Griend R, Tromp EA, Biesma DH. A prognostic model for short term adverse events in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Hematol*. 2011 Aug;86(8):646-9. doi: 10.1002/ajh.22066. Epub 2011 May 31. PMID:

21630313.

188. Ösken, A., Yelgeç, N. S., Şekerci, S. S., Asarcıklı, L. D., Dayı, Ş. Ü., & Çam, N. Differences in clinical and echocardiographic variables and mortality predictors among older patients with pulmonary embolism. *Aging Clinical and Experimental Research* 2021; 33(8); 2223–30 doi: 10.1007/s40520-021-01882-3
189. Venetz C, Labarère J, Jiménez D, Aujesky D. White blood cell count and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Hematol.* 2013 Aug;88(8):677-81. doi: 10.1002/ajh.23484. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23674436.
190. Wang, J., Wang, L., Jin, L., Rong, X., Tang, X., Guo, H., vd. Predictive Value of MPV and Plasma NT-ProBNP Combined with the Simplified Geneva Scale for the Prognosis of Acute Pulmonary Embolism. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM* 2021; 2021 1292921 doi: 10.1155/2021/1292921
191. Murgier, M., Bertoletti, L., Darmon, M., Zeni, F., Valle, R., Del Toro, J., vd. Frequency and prognostic impact of acute kidney injury in patients with acute pulmonary embolism. Data from the RIETE registry. *International journal of cardiology* 2019; 291 121–6 doi: 10.1016/j.ijcard.2019.04.083
192. Chopard, R., Jimenez, D., Serzian, G., Ecarnot, F., Falvo, N., Kalbacher, E., vd. Renal dysfunction improves risk stratification and may call for a change in the management of intermediate- and high-risk acute pulmonary embolism: results from a multicenter cohort study with external validation. *Critical care (London, England)* 2021; 25(1); 57 doi: 10.1186/s13054-021-03458-z
193. Ebner, M., Pagel, C. F., Sentler, C., Harjola, V.-P., Bueno, H., Lerchbaumer, M. H., vd. Venous lactate improves the prediction of in-hospital adverse outcomes in normotensive pulmonary embolism. *European journal of internal medicine* 2021; 86 25–31 doi: 10.1016/j.ejim.2021.01.021
194. Vanni, S., Socci, F., Pepe, G., Nazerian, P., Viviani, G., Baioni, M., vd. High plasma lactate levels are associated with increased risk of in-hospital

- mortality in patients with pulmonary embolism. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2011; 18(8); 830–5 doi: 10.1111/j.1553-2712.2011.01128.x
195. Mikami, A., Ohde, S., Deshpande, G. A., Mochizuki, T., Otani, N., & Ishimatsu, S. Can we predict arterial lactate from venous lactate in the ED?. *The American journal of emergency medicine* 2013; 31(7); 1118–20 doi: 10.1016/j.ajem.2013.03.034
 196. Younger, J. G., Falk, J. L., & Rothrock, S. G. Relationship between arterial and peripheral venous lactate levels., *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 3(7);. United States, 730–4, Tem. 1996, doi: 10.1111/j.1553-2712.1996.tb03502.x
 197. Réminiac F, Saint-Etienne C, Runge I, Ayé DY, Benzekri-Lefevre D, Mathonnet A, Boulain T. Are central venous lactate and arterial lactate interchangeable? A human retrospective study. *Anesth Analg.* 2012 Sep;115(3):605-10. doi: 10.1213/ANE.0b013e31825e703e. Epub 2012 Jun 28. PMID: 22745117
 198. Becattini, C., Agnelli, G., Germini, F., & Vedovati, M. C. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *European Respiratory Journal* 2014; 43(6); 1678–90 doi: 10.1183/09031936.00147813
 199. Jiménez, D., Aujesky, D., Moores, L., Gómez, V., Lobo, J. L., Uresandi, F., vd. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Archives of internal medicine* 2010; 170(15); 1383–9 doi: 10.1001/archinternmed.2010.199
 200. Laporte, S., Mismetti, P., Décousus, H., Uresandi, F., Otero, R., Lobo, J. L., vd. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15 520 patients with venous thromboembolism: Findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) registry. *Circulation* 2008; 117(13); 1711–6 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232

201. Bova, C., Vanni, S., Prandoni, P., Morello, F., Dentali, F., Bernardi, E., vd. A prospective validation of the Bova score in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Thrombosis Research* 2018; 165(January); 107–11 doi: 10.1016/j.thromres.2018.04.002
202. Fernández, C., Bova, C., Sanchez, O., Prandoni, P., Lankeit, M., Konstantinides, S., vd. Validation of a model for identification of patients at intermediate to high risk for complications associated with acute symptomatic pulmonary embolism. *Chest* 2015; 148(1); 211–8 doi: 10.1378/chest.14-2551
203. Vanni, S., Jiménez, D., Nazerian, P., Morello, F., Parisi, M., Daghini, E., vd. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax* 2015; 70(4); 333–8 doi: 10.1136/THORAXJNL-2014-206300
204. Chen, X., Shao, X., Zhang, Y., Zhang, Z., Tao, X., Zhai, Z., vd. Assessment of the Bova score for risk stratification of acute normotensive pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research* 2020; 193(2); 99–106 doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.047
205. Hobohm, L., Becattini, C., Konstantinides, S.V. et al. Validation of a fast prognostic score for risk stratification of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol* 109, 1008–1017 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01593-w>
206. Dellas C, Tschepe M, Seeber V, Zwiener I, Kuhnert K, Schäfer K, Hasenfuß G, Konstantinides S, Lankeit M. Normotansif pulmoner emboli risk değerlendirmesi için yeni bir H-FABP testi ve hızlı prognostik skor. *Trombüs Hemomost.* 2014 Mayıs 5;111(5):996-1003. doi: 10.1160/TH13-08-0663. Epub 2014 Ocak 30. PMID: 24477222.

