



1993

T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP
ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE PULMONER EMBOLİYE BAĞLI SAĞ VENTRİKÜL
DİSFONKSİYONUNUN BİR GÖSTERGESİ OLARAK KAN BASINCI
İNDEKSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşegül AKÇEBE

ANKARA, 2019



1993

T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP

ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE PULMONER EMBOLİYE BAĞLI SAĞ VENTRİKÜL
DİSFONKSİYONUNUN BİR GÖSTERGESİ OLARAK KAN BASINCI
İNDEKSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşegül AKÇEBE

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Afşin Emre KAYIPMAZ

ANKARA, 2019

TEŐEKKÜR

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

Eğitimimde katkıları olan yardım ve desteklerini her zaman hissettiğim kiŐilikleri ile örnek aldığım değerli hocalarım Prof.Dr. Cemil KAVALCI ve Doç.Dr. Afşin Emre KAYIPMAZ'a, değerli uzmanlarımız Dr. Meliha FINDIK, Dr. Murat Muratoğlu, Dr. İshaaq Sakwa EŐHİKUMO, Dr. Cafer AKPINAR'a

Sevgi ve dostlukları ile bana destek olan asistan ve pratisyen arkadaşlarıma, yanımda olduklarını her zaman hissettiğim Acil servis çalışanlarına, Başkent Üniversitesi Tıp Fakóltesi Ankara Hastanesi doktorları ve tüm çalışanlarına

Sevgileri, destekleri ve sabırlarıyla bugünlere gelmem de en önemli paya sahip olan aileme, iyi günde kötü günde yanımda olan arkadaşlarıma

En içte saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Sıklıkla derin bacak venlerinden kaynaklı bir pıhtının pulmoner damarları kısmi ya da tam olarak oklüde etmesi sonucu oluşan pulmoner embolinin morbidite ve mortalitesi yüksektir. 2014 ESC kılavuzuna göre yapılan sınıflandırmada hemodinamik durum anstabil olduğunda “yüksek riskli”, stabil olduğunda “yüksek riskli olmayan” şeklinde sınıflandırılmaktadır. Yüksek riskli olmayan grupta ise sağ ventrikül disfonksiyonu varsa “orta riskli” yok ise “düşük riskli” olarak ayırım vardır. Yapılan bu sınıflandırmaya göre tedavi ve tanı stratejileri değişmektedir. Sağ ventrikül yetmezliğini belirlemede ekokardiyografi kullanılır. Ekokardiyografinin operatör bağımlı olması ve her zaman ulaşılabilir olmaması sağ ventrikül disfonksiyonu göstermede yeni basit, erişilebilir ve ucuz yöntemler aranmaya başlanmasına sebebiyet vermektedir.

Bu çalışmada, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi erişkin acil servisinde Nisan 2011-Aralık 2017 yılları arasında bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi kullanılarak pulmoner emboli tanısı alan hastaların retrospektif olarak inceledik. Tüm olguların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ek hastalıklar, kan basıncı değerleri, semptomlar, kan basıncı değerleri, bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi ve ekokardiyografi sonuçları, tedavi durumlarını inceledik. Bu değişkenler ile sağ ventrikül disfonksiyonu, yeni bir parametre olan kan basıncı indeksi ve mortalite arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Çalışma kapsamına toplamda 138 hastayı dâhil ettik. Hastaların ortanca yaşı 72 (23), %58,7’si kadındı. Ekokardiyografi sonuçlarına göre 45 hastada sağ ventrikül disfonksiyonu (RVD-sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik işlev bozukluğu, TAPSE \leq 17 mm) saptadık. Hastaların ilk bakılan sistolik kan basıncına diyastolik kan basıncını oranlayarak kan basıncı indeksini (KBİ) hesapladık. RVD gelişen hastalarda KBİ 1,68 (0,46), RVD gelişmeyen hastalarda 1,78 (0,36) idi. İstatistiksel analiz sonucunda RVD olan ve olmayan iki grup arasında BPI yönünden ($p=0,050$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Erken mortalite gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında KBİ yönünden de anlamlı fark saptamadık ($p=0,102$). Sonuç olarak kan basıncı indeksi ve sağ ventrikül yetmezliği arasındaki ilişkiyi belirlemek için daha fazla araştırılma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Acil bakım, pulmoner emboli, sağ ventrikül yetmezliği, kan basıncı indeksi

ABSTRACT

Pulmonary embolism is usually caused by a clot originating from deep veins in the legs which partially or completely occludes pulmonary vessels and has a high morbidity and mortality rate. 2014 ESC guide classifies unstable hemodynamic state as “high risk” and stable hemodynamic state as “non-high risk”. Non-high risk group patients can be divided into two- those with right ventricular dysfunction present are classified as “medium risk group” and those without RVD classified as “low risk group”. Treatment and diagnosis strategies change according to this classification. Echocardiography is used to detect right heart failure. Due to echocardiography being operator-dependant and unavailable at times started the search for new cheaper, more accessible and more basic methods to identify right ventricle failure.

For our study, we retrospectively screened the data of patients who were diagnosed with pulmonary embolism with the use of computer tomography pulmonary angiography, during the period of April 2011 and December 2017, in Başkent University Ankara Hospital emergency service. Patients’ age, sex, tobacco use, presence of other diseases, blood pressure, CT results, pulmonary angiography and echocardiography results and treatment progress is taken into consideration. These variables are also taking into consideration in relation to right ventricular dysfunction, with blood pressure index as a new parameter and its relation with the mortality of the patients.

A total of 138 patients were included with a median age of 72(23) and 58.7% of which were women. According to echocardiography results; 45 patients were diagnosed with right ventricular failure (RVD- Right ventricle dilatation, systolic dysfunction, TAPSE \leq 17 mm). Patients’ first systolic and diastolic pressure was measured and blood pressure index (BPI) was calculated. In patients with RVD, BPI was calculated as 1.68 (0.46) and in patients without RVD, BPI was calculated as 1.78 (0.36). There were statistically no difference between the group with RVD and without RVD in relation to BPI ($p=0.050$). There were also statistically no difference between the group with early mortality and without early mortality ($p=0.102$). In conclusion, further studies need to be conducted to determine the relation between BPI and right ventricular failure.

Keywords: Emergency care, pulmonary embolism, right ventricle failure, blood pressure index

İÇİNDEKİLER

SAYFA NUMARASI

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	ix
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pulmoner Emboli Tanım	3
2.2. Pulmoner Emboli Epidemiyoloji	3
2.3. Pulmoner Embolide Etiyoloji	4
2.4. Risk Faktörleri	5
2.4.1. Kalıtsal Risk Faktörleri	6
2.4.2. Edinsel Risk Faktörleri	6
2.5. Pulmoner Emboli Patofizyoloji	6
2.6. Pulmoner Emboli Klinik Sınıflandırması	8
2.7. Pulmoner Emboli Klinik Belirti ve Bulguları	8
2.8. Pulmoner Emboli Klinik Olasılık Değerlendirilmesi	9
2.9. Pulmoner Embolide Tanı	14
2.9.1. Fizik Muayane	14
2.9.2. Elektrokardiyografi (EKG)	15
2.9.3. Akciğer Grafisi	16
2.9.4. Arter Kan Gazı	16
2.9.5. D-dimer	17
2.9.6. Serum Laktat Düzeyi	18
2.9.7. Kardiyak Biyobelirteçler	19
2.9.8. Akciğer Sintigrafisi	20
2.9.9. Pulmoner Anjiyografi	21
2.9.10. Ekokardiyografi (EKO)	22
2.9.11. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi	23
2.9.12. Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)	24
2.9.13. Bilgisayarlı Tomografi-Pulmoner Anjiyografi	25
2.10. Pulmoner Emboli Tanı Stratejileri	26

2.10.1. Şok veya Hipotansiyonun Eşlik Ettiği PE Şüphesi	26
2.10.2. Şok veya Hipotansiyonun Eşlik Etmediği PE Şüphesi	27
2.10.3. Belirsizlik Alanları	28
2.11. Prognostik Değerlendirme Stratejileri	29
2.11.1. Klinik Parametreler	29
2.11.2. Ekokardiyografi veya BT Pulmoner Anjiyografi ile RV Görüntüleme	31
2.11.3. Laboratuvar Testleri ve Biyobelirteçler	31
2.11.4. Kombine Değerlendirme	33
2.11.5. Prognostik Değerlendirme Stratejileri	33
2.12. Pulmoner Embolide Tedavi Yöntemleri	34
2.12.1. Genel Destek Tedavisi	34
2.12.2. Antikoagülasyon	35
2.12.2.1. Parantral Antikoagülasyon	36
2.12.2.2. Vitamin K Antagonistleri	38
2.12.2.3. Yeni ya da Direkt Oral Antikoagülanlar	39
2.12.2.3.1. Rivaroksaban	40
2.12.2.3.2. Dabigatran eteksilat	40
2.12.2.3.3. Apiksaban	40
2.12.2.3.4. Edoksaban	40
2.12.3. Trombolitik Tedavi	41
2.12.4. Cerrahi Embolektomi	43
2.12.5. Perkütan Kateter ile Girişimsel Tedavi	43
2.12.6. Venöz Filtreler	44
2.13. Pulmoner Emboli Hastalarında Erken Taburculuk ve Ayaktan Tedavi	44
2.14. Kan Basıncı İndeksi	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. İstatistiksel analiz	47
4. SONUÇLAR	48
5. TARTIŞMA	52
6. KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

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

sPESI: Simplified Pulmonary Embolism Severity Index

UFH : Unfraksiyone heparin

UK: Ürokinaz

VKA: Vitamin K antagonisti

V/Q: Ventilasyon/perfüzyon

VTE: Venöz Tromboembolizm

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1. Edinsel ve kalıtsal risk faktörleri

Tablo 2. Wells Skorlama yöntemi

Tablo 3. Revize Cenevre Skoru

Tablo 4. Pulmoner emboli dışlama kriterleri

Tablo 5. YEARS algoritması

Tablo 6. Çoklu çalışmalarda elde edilen akut pulmoner embolideki EKG değişiklikleri

Tablo 7. Pulmoner embolide görülen arter kan gazı bulguları

Tablo 8. Pulmoner embolide EKO bulguları

Tablo 9. Pulmonary Embolism Severity Indexs (PESI)

Tablo 10. Pulmoner Emboli Hastalarında Erken Mortalite Riskine Göre Sınıflandırma

Tablo 11. Akut Pulmoner Embolide vücut ağırlığına göre UFH uygulaması

Tablo 12. Pulmoner embolide kullanılan DMAH

Tablo 13. Masif Pulmoner Emboli'de trombolitik tedavi

Tablo 14. Anatomik lokasyona göre pulmoner embolilerin yerleşimi

Tablo 15. Emboli çeşitlerinin yaşına göre sınıflandırılması

Tablo 16. Hemodinamik duruma ve EKO bulgularına göre Pulmoner Embolinin sınıflandırılması

Tablo 17. Hastaların EKO'larındaki TAPSE ölçümleri

Tablo 18. EKO bulguları olan ve olmayan iki grup arasında KBİ ve yaş yönünden istatistiksel anlamı

Tablo 19. Erken mortalite olan ve olmayan iki grup arasında KBİ ve yaş yönünden istatistiksel anlamı

Tablo 20. Erken mortalite olan ve olmayan iki grup ile EKO bulgusu olan ve olmayan grup arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamı

Tablo 21. Hastalara uygulanan tedaviler

Tablo 22. Antikoagölan tedavi uygulanan hastaların uygulanan antikoagölanlara göre dağılımı

Şekil 1. Hastaların pulmoner emboliye eşlik eden ek hastalıkları

1. GİRİŞ

Pulmoner tromboembolizm (PE), sıklıkla derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Genellikle derin bacak venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması sonucu gelişir (1). PE ve DVT'nin genellikle birliktelik göstermesi nedeniyle tanımlarken iki durumu da ifade eden venöz tromboembolizm (VTE) terimi de kullanılabilir (2). Akut PE, VTE'nin en ciddi klinik görünümüdür. VTE, miyokart enfarktüsü ve inmeden sonra en sık görülen kardiyovasküler hastalıktır (3).

Pulmoner emboli klinik ve servislerde yaygın olarak rastlanılan morbidite ve mortalitesi yüksek olan; erken teşhis ve tedavi ile önlenebilen bir hastalıktır. Hemodinamik bozukluğun mortalite riskini belirlediğini öne süren araştırmalar bulunmaktadır. Hemodinamik bir bozukluk varsa yüksek mortalite, yoksa orta ya da düşük mortalite düşünülür (4). Hemodinamik bozukluk olmayan ama sağ ventrikülün etkilendiği hasta grubu orta riskli, sağ ventrikül etkilenmediği hasta grubu düşük riskli olarak kabul edilir (1-5).

Erken teşhis ile mortalite oranı %30'dan %10'un altına kadar indirilebilmektedir (6). Ancak PE'nin klinik bulguları değişken olup; semptomlar/belirtiler, fizik muayene ve rutin laboratuvar tetkikleri tek tek incelendiğinde özellikle tanı aşamasında spesifik olmaması ise doğru teşhisi koymayı zorlaştırdığı tesbit edilmiştir (7). Dikkatli bir şekilde incelenmediği takdirde gözden kaçırma olasılığı mümkündür ve ani ölümler görülebilmektedir.

PE düşünülen olgularda teknolojik ilerlemeler ve klinik çalışmalara rağmen tanı koymak zordur. Yeni gelişen kardiyak ve solunum sistemine ait şikâyetlerle acil servise başvuran hastalarda PE akla gelmesi gereken tanılardan biridir, bu şüphe tanı koymayı kolaylaştırdığı tesbit edilmiştir (8). Tanı koymada altın standart pulmoner anjiyografi ancak kolay ulaşılabilir olmadığından tanıda yardımcı ek yöntemler (D-dimer, EKG, EKO, doppler USG vb.) ve algoritmalar (Wells kriterleri, Geneva skoru, PERC kuralları vb.) da geliştirilmiştir.

Pulmoner embolide sağ ventrikül fonksiyonlarının bozulduğu ve bu durumun ekokardiyografi (EKO) ile değerlendirildiği bilinmektedir (9,10). Bununla birlikte EKO'nun operatör bağımlı bir tanı aracı olup, her zaman ulaşılabilir olmaması acil serviste kullanımının kısıtlı olmasına sebebiyet vermektedir (4).

Yakın geçmişte sistolik kan basıncının diyastolik kan basıncına bölünmesiyle bulunan kan basıncı indeksi (Blood pressure index – KBI) geliştirilmiş ve PE olgularında arttığı gösterilmiştir (4). Bu indeks puanının sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterdiği ifade edilmiştir.

Bu çalışmada, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi erişkin acil servisinde Nisan 2011-Aralık 2017 yılları arasında pulmoner emboli tanısı alan hastaların geriye dönük olarak taranarak, KBI'nin erken mortaliteyi ve sağ ventrikül disfonksiyonunu göstermedeki yeteneğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Emboli Tanım

PE, sıklıkla derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Sıklıkla derin bacak venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkanması sonucu gelişir (1). PE ve DVT'nin genellikle birliktelik göstermesi nedeniyle tanımlarken iki durumu da ifade eden VTE terimi de kullanılabilir (2).

2.2.Epidemiyoloji

VTE yaygın görülen bir hastalıktır. VTE yıllık 100000 nüfusu başına 100-200 yıllık insidansı olan en sık görülen üçüncü kardiyovasküler hastalıktır (11,12). Akut dönemde ölüm ile sonuçlanabilirken kronik bir hastalığa da dönüşebilir. VTE'nin önlenebilir bir hastalık olduğu da tespit edilmiştir (1).

Akut PE, VTE'nin en ciddi klinik görünümüdür. Genellikle DVT'nin bir sonucu olduğundan, PE epidemiyolojisi, risk faktörleri ve doğal öyküsü hakkındaki mevcut verilerin çoğu VTE'yi bir bütün olarak inceleyen çalışmalardan elde edilmiştir (1).

PE'nin epidemiyolojisini belirlemek zordur çünkü hastalar asemptomatik kalabilir veya tesadüfen tanı alabilir (1). Bazı vakalarda tanı konulamadan ani ölüm olabilir.

Avrupa'da PE mortalitenin, morbiditenin ve hastane yatışının en önemli nedenlerinden biridir. Epidemiyolojik bir model temelinde tahmin edildiği gibi, 2004 yılında Avrupa Birliği'nin altı ülkesinde (toplam nüfusu 454,4 milyon olan) 317 000'den fazla ölümün VTE ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Bu ölümlerin %34'ünün ani, %59'unun ise yaşam boyunca teşhis edilmeyen PE'den kaynaklanan ölümler olduğu bildirilmiştir. 40 yaşından büyük hastalar, daha genç hastalara göre daha fazla risk altındadır. Risk her on yılda yaklaşık iki katına çıktığı için gelecekte daha fazla hastanın PE tanısı alması ya da PE'ye bağlı ölmesi beklenmektedir (14).

Çocuklarda yapılan çalışmalarda hastanede yatan hastalarda VTE insidansının yıllık 100000'de 53 ile 57 arasında (1), toplumda ise 100000'de 1,4 ila 4,9 arasında olduğu bildirilmiştir (1).

VTE insidansını belirlemede cinsiyet, yaş, genetik faktörler, etnisite, sigara ve mevsimsel değişikliklerin rol oynadığı düşünülmektedir (12).

Erkek ve kadınlar arasında görülme sıklığının benzerlik gösterdiği bilinmektedir. Genç yaştaki kadınlarda oral kontraseptif kullanımı ve gebeliğin tromboz riskini arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (12).

Yaş ilerledikçe VTE gelişme riski çeşitli nedenlerle daha da artmaktadır. 45 yaş üzerinde bu risk giderek artarken 80 yaş üzeri görülme sıklığının yılda yaklaşık %0,5-0,6'e ulaştığı tespit edilmiştir (15). Yapılan son araştırmalarda görülme sıklığının Kafkas ırkına oranla, Afrika-Amerikalılarda yüksek; Asya ırkında ise düşük olduğu bulunmuştur (15,16).

Mekanizması tam olarak açıklanamasa da insidansın kış aylarında özellikle de ocak ayında arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (2).

Sigara kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için risk faktörüdür. Bu hastalıklara bağlı VTE riski arttığı gibi kardiyovasküler hastalıklardan da bağımsız olarak hafif de olsa VTE riskinin arttığı gösterilmiştir (17).

Venöz tromboz oluşumunda genetik faktörlerin de etkisi vardır. Bunların en bilinenlerinin faktör V Leiden, protrombin gen mutasyonu 20210, protein C-S, antitrombin eksiklikleri olduğu bulunmuştur. En sık tespit edilenleri ise faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonudur (18).

2.3.Etiyoloji

VTE etyolojisinde genetik faktörler ve çevresel etmenler rol oynamaktadır (1). VTE, tanıdan önce son 6 hafta ile 3 ay içinde geçici veya geri döndürülebilir bir risk faktörü (ameliyat, travma, immobilizasyon, hamilelik, oral kontraseptif kullanım veya hormon replasman tedavisi gibi) olduğunda “provoke”; olmadığında ise “provoke edilmemiş” olarak kabul edilir (19). Ayrıca bir risk faktörü olmadığında da görülebildiği tesbit edilmiştir (1).

Provoke edici faktörler arasında cerrahi, major travma, alt ekstremitte kırıkları, spinal kord yaralanmaları ve eklem replasmanı bulunmaktadır (20). Kanseri bilinen en önemli risk

faktörüdür (1). Bu risk kanser türüne göre değişkenlik göstermekte olup; hematolojik maligniteler, akciğer kanseri, gastrointestinal kanser, pankreas kanseri ve beyin kanseri en yüksek riski taşımaktadır (21,22).

Doğurganlık çağındaki kadınlarda oral kontraseptif kullanımı VTE için en önemli risk faktörüdür (23). VTE'nin gebelikte meydana gelen anne ölümlerinin en sık rastlanan nedeni olduğu düşünülmektedir (24). Üçüncü trimester ve postpartum 6. haftaya kadar olan riskin gebe olmayan kadınlardaki risk ile karşılaştırıldığında 60 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (24,25). In vitro fertilizasyon (IVF) işlemlerinin gebelikle ilişkili VTE riskini daha da arttırdığı görülmüştür (26). Postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisi alan kadınlarda VTE riskinin ilacın içeriğine bağlı olarak değiştiği bulunmuştur (27).

Sigara, obezite, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve diyabetes mellitusun (DM) kardiyovasküler hastalık olan VTE için risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir (28-29). Kalp yetmezliği ve miyokart infarktüsünün PE oluşumunu arttırdığı bilinmektedir (30). Bununla beraber; VTE olan hastalarda miyokart infarktüsü ve inme riskinin arttığı bulunmuştur (31).

2.4. Risk Faktörleri

19. yüzyılda R. Virchow, tromboza katkıda bulunan 3 faktör belirlemiştir; damar endotel hasarı, hiperkoagulabilite ve staz (Virchow triadı) (32). Bu patofizyolojik olaylar VTE oluşumu için risk faktörüdür ve VTE hastalarında bu risk faktörlerinden en az birinin bulunduğu tespit edilmiştir (33). Risk faktörleri kalıtsal ve edinsel faktörler olarak ikiye ayrılabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Edinsel ve kalıtsal risk faktörleri

Kalıtsal faktörler	Edinsel faktörler
Faktör V Leiden	Travma
Protrombin gen mutasyonu	Cerrahi
Antitrombin eksikliği	Malignite
Protein C eksikliği	Gebelik ve peripartum dönem
Protein S eksikliği	Östrojen tedavisi
	Yaşlılık
	Obezite

2.4.1. Kalıtsal risk faktörleri

Çeşitli genetik risk faktörlerinin VTE riskini arttırdığı bilinmektedir ve bu genetik faktörler tipik olarak pıhtılaşma faktöründeki bozuklukları içerir (34). Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu ve protrombin G 21210A mutasyonu en sık rastlanan kalıtsal trombofili nedenleridir. Bu ikisi dışında sık görülenler protein C, protein S ve antitrombin III eksikliğidir (14). Faktör V Leiden, hiperkoagülabiliteye yol açan daha yaygın bir mutasyon olup, VTE riskinin heterozigotlu bireylerde 5 kat; homozigotlu bireylerde 10 kat arttığı tespit edilmiştir (35). Protrombin gen mutasyonu VTE'li hastaların %7'sinde saptanabilir ve tromboz riskini üç kat arttırabilir (1).

Kalıtsal trombofili olan hastalarda trombotik olayların %50'sinin edinilmiş bir risk faktörü (örneğin: cerrahi, uzamış yatak istirahati, gebelik, oral kontraseptifler) ile ilişkisi gösterilmiştir. Bazı hastalar birden fazla kalıtsal trombofili formu veya birden fazla edinilmiş trombofili olması nedeniyle tromboz için daha fazla risk altındadır (36).

2.4.2. Edinsel risk faktörleri

Edinsel risk faktörleri arasında yaşam tarzı, komorbid hastalıklar ve tıbbi prosedürler bulunmaktadır. Bu faktörlerin bir kısmı VTE'yi akutlaştırır (provoke eden faktörler), diğerleri ise bireyin yaşam boyu süren VTE gelişimi riskini (provoke etmeyen faktörler) artırır. Yaygın provoke edici faktörler arasında cerrahi, aktif kanser, immobilizasyon, gebelik, hormon replasman tedavisi ve kalıcı vasküler kateterler bulunmaktadır. Provoke etmeyen faktörlerin ise venöz yetmezlik, obezite, romatolojik durumlar, antifosfolipid antikor sendromu, kardiyovasküler hastalıklar, sigara içimi ve geçirilmiş VTE öyküsü olduğu tespit edilmiştir. Provoke eden ve etmeyen faktörlerin bir arada bulunmasının riski daha da arttırdığı gözlenmiştir (37).

2.5. Pulmoner Emboli Patofizyoloji

Akut PE'de pulmoner arter yatağının %30-50'si tromboemboli tarafından tıkandığında klinik belirgin hale gelir; öncelikle hemodinamik olaylar gelişir (38). Hastalarda pulmoner hipertansiyon; sağ ventrikül yetmezliği ya da sağ ventrikül enfarktüsü ile sonuçlanan sağ ventrikül yüklenmesi gelişebilir (39). Bu durum PE nedeniyle ölen hastaların yaklaşık %60'ında otopside bulunmuştur (40).

Landmark, pulmoner arter yatağının tromboemboli tarafından %50'den fazla tıkanığında pulmoner arter basıncının artmış olduğunu göstermiş olsa da (41); bazı çalışmalar tıkanma derecesi ile pulmoner hipertansiyon (PHT) derecesi arasındaki korelasyonu nispeten anlamlı bulmuştur (42). Sadece arter yatağının %25'nin tıkanığında belirgin PHT gelişebiliyorken, daha büyük tıkanıklarda pulmoner arter basıncında minimal artışlar gözlenebilir (43). Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) kullanılarak yapılan çalışmalarda; embolik tıkanma derecesi ile pulmoner hipertansiyonun belirtileri ve sağ ventrikül dilatasyonu arasında orta düzeyde ilişki olduğu görülmüştür (44-45). Bununla birlikte embolik tıkanma derecesi ile klinik bozulma ya da tüm nedenlere bağlı ölümler arasında bir ilişki tespit edilememiştir (46). Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda emboli lokalizasyonu ile klinik kötüleşme ya da mortalite arasında bir ilişki olduğu düşünülmüştür. Ana pulmoner arter tıkanıklıklarında klinik kötüleşme ya da mortalite riskinin; segmenter-subsegmenter tıkanıklara göre daha yüksek oranlarda olduğu görülmüştür (46).

Hipoksiye bağlı gelişen vazokonstriksiyonun; mekanik tıkanmaya ek olarak akut PE'de pulmoner hipertansiyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir (47). Bu vazokonstriksiyona tromboksan A2 ve serotoninin yol açtığı bildirilmiştir (48). Salınan bu mediatörler terminal bronşiolerde bronkokonstriksiyon, ventilasyon/perfüzyon bozulması, difüzyon azalması ve şant oluşumu sonucu hipoksi geliştirir (49). 24-48 saat sonra perfüzyonu bozulmuş olan segmentte takipneye sekonder hipokapni ve azalan sürfaktan nedeniyle çizgisel atelektaziler oluşur (2). Hastaların bir kısmında periferik damarların tıkanması sonucu enfarktüs gelişebilir ki bu risk önceden var olan kardiyovasküler hastalık varlığında daha da artar (2).

Pulmoner arter yatağının %50'sinden fazlasının akut tıkanığında masif emboli sonucu; pulmoner arter basıncı (PAB) kısa sürede 40 mmHg'nin üzerine çıkar ve akut sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik disfonksiyon, kardiyovasküler kollaps gelişir (49). Kronik kardiyopulmoner hastalığı olanlarda az miktardaki tıkanmalarda bile yüksek PAB değerleri görülebilir (50).

Tıkanan damarlarda birkaç gün içerisinde aktive olan trombolitik sistem ile rekanalizasyon başlar. Rekanalizasyonun büyük kısmı 10-14 gün içerisinde tamamlanırken; tamamlanması 4-8 haftada gerçekleşir. Sadece hastaların yarısında damarlar tam rekanalize olurken, diğer kısmında rezidüel trombus kalır (51). Rekanalizasyon gerçekleşmeyen bazı olgularda ve tekrarlayan mikrotromboemboli olan hastalarda PHT gelişebilir (52).

PE gelişimi büyük çoğunlukla alt ekstremitelerde derin venlerdeki trombüslere kaynaklıdır ki bunların %75'inde proksimal venler etkilenmiştir. Kadınlarda nadiren de olsa pelvik venler emboli kaynağı olabilir. Bazı hastalarda sağ kalp, aksiller ve subklavian venlerden de emboli gelişimi sonrasında PE görülebilir (2).

2.6. Pulmoner Emboli Klinik Sınıflandırması

Akut PE klinik sınıflandırması hastane içi veya 30 günlük mortalite ile tanımlanan erken ölüm riskini temel alarak yapılmaktadır. 2014 "European Society of Cardiology" (ESC) kılavuzuna göre yapılan bu sınıflandırma ile erken tanı ve tedavi stratejileri de belirlenebilmektedir. Sınıflandırmaya göre akut PE şok ve hipotansiyon bulguları olduğunda yüksek riskli; olmadığında yüksek riskli olmayan PE şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Hipotansiyonun yeni gelişen aritmi, hipovolemi ve sepsisten kaynaklanmıyor olması; ayrıca sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında veya sistolik kan basıncında 15 dakika boyunca 40 mmHg ya da daha fazla bir düşüş de olması gerekmektedir (1).

2.7. Pulmoner Emboli Klinik Belirti ve Bulguları

Klinik belirti ve semptomların spesifik olmaması PE tanısını koymayı zorlaştırmaktadır. Bu sebeple klinik şüphe duyulan hastalarda ileri tetkikler yapılması gerekmektedir. Dispne, göğüs ağrısı, hemoptizi, senkop veya presenkop ile başvuran hastalarda pulmoner emboli düşünülmelidir (53-55). Arteriyel hipotansiyon ve şok fazla görülmemekle birlikte bulunması önemli bir klinik durumdur; hemodinamik instabilitenin ve santral PE'nin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Senkop nadir ancak hemodinamik bozukluktan bağımsız olarak da ortaya çıkabilen bir belirtidir (56). PE bazen asemptomatik görülebilir; hatta başka hastalıklar için yapılan tetkiklerde tesadüfen ortaya çıkabilir. Bazen de otopsi sırasında saptanabilir (1).

Nadim ve arkadaşlarının (2018) acil serviste PE tanısı alan hastaların klinik sunumunu aydınlatmak için yaptığı çalışmada hastaların %31'inde solunum sıkıntısı, %26'sında kalp kaynaklı dispne, göğüs ağrısı ve çarpıntı, %8'inde senkop ya da şüpheli nörolojik bozukluklar, %8'inde alt ekstremitelerde ağrısı, %6'sında ana semptom olarak ateş tespit edilmiştir (57).

Pulmoner embolinin klinik özellikleri için yapılan diğer bir araştırmada; Iftikhar ve arkadaşları (2018) hastaların %66,4'ünde dispne, %15,6'sında göğüs ağrısı, %9,5'inde bacakta şişlik, %8,4'ünde senkop, %8'inde hipoksemi tespit etmiştir (58).

Göğüs ağrısının pulmoner enfarkta neden olan distal embolilerde plevral irritasyona bağlı geliştiği düşünülmektedir (59). Santral yerleşimli PE'de akut koroner sendrom ve aort diseksiyonu ile ayırıcı tanı yapmayı gerektirecek tipik bir göğüs ağrısı olabilir. Periferik PE'de dispne hafif ve geçici oluyorken, santral PE'de akut ve şiddetli dispne olabilir. Bilinen kalp yetmezliği ve akciğer hastalığı olanlarda kötüleşen dispne, PE'nin tek semptomu olabilir (1).

VTE için predispozan faktörlerin bilinmesi artmış PE riskini belirlemede önemli iken PE'li hastaların %30'unda hiçbir provoke edici faktör bulunamamıştır (60).

Kan gazı analizinde tespit edilen hipoksemi tipik bir bulgu olarak kabul edilirken; hastaların bir kısmında normal arteriyel oksijen saturasyonu ve normal alveoler-arteriyel oksijen gradiyenti olduğu görülmüştür (61-62). Ayrıca kan gazı analizinde hipokapni de sıklıkla görülür (1).

Akciğer grafisi genellikle anormal ve spesifik olmasa da diğer göğüs ağrısı ve dispne nedenlerini ekarte etmede yararlıdır (63).

Sağ ventrikül gerilimin olduğu ciddi PE vakalarında elektrokardiyografide (EKG); V1-V4'de T dalga inversiyonu, V1'de QR paterni, S1Q3T3 paterni, inkomplet veya komplet sağ dal bloğu görülebilir. Bazı hastalarda tek bulgu sinüs taşikardisi olurken; tespit edilen atriyal aritmi (en sık atriyal fibrilasyon) akut PE ile ilişkili olabilir (64).

2.8.Pulmoner Emboli Klinik Olasılık Değerlendirilmesi

Pulmoner embolide semptomların ve bulguların farklı olması; birçok klinik karar ve tahmin yöntemlerinin kullanılmasını gerekli kılmaktadır (1). Bu yöntemler prospektif çalışmalar (PIOPED- Prospektif Investigation on Pulmonary Embolism Diagnosis) ile doğrulanmıştır (65). PE tanısında klinik kararda belli bir standardizasyon olmaması nedeniyle birçok klinik tahmin yöntemleri geliştirilmiştir (1).

Özer ve arkadaşları (2018) yaptığı retrospektif bir araştırmada kullanılan tahmin yöntemlerinin PE'nin erken tanısına yardımcı olabileceği; mortalite ve morbidite oranının düşebileceği kanaatine varmıştır (66).

Tahmin yöntemlerinden en sık kullanılanı Wells ve arkadaşları tarafından önerilen “Wells Skorlama Yöntemi”dir. Bu yöntem ilk olarak 2000 yılında klinik değişkenler üzerinde analiz yapılarak tasarlanmıştır. Wells skorlama yönteminde hem üç skorlu bir şema (düşük, orta ve yüksek klinik olasılık) hem de iki skorlu bir şema (muhtemel olan ya da muhtemel olmayan) kullanılmıştır (Tablo 2). Değişkenlerden klinik DVT bulguları olması ve alternatif başka tanı olmaması 3 puan alırken; kalp hızının 100 atım/dakika ya da daha fazla olması, son dört haftada geçirilmiş cerrahi/immolizasyon öyküsü olması ve geçirilmiş PE/DVT 1,5 puan, hemoptizi ve malignite 1 puan olarak hesaplanmıştır. Çıkan sonuca göre üç skorlu şemada 0-1 düşük risk, 2-6 orta risk, 7 ve üzeri yüksek risk kabul edilmiştir. İki skorlu şemada tüm değişkenler 1 puan olarak hesaplanırken; 0-4 puan PE muhtemel değil, 5 ve üzeri puan muhtemel PE olarak kabul edilmiştir (67). Skorlama yönteminde bulunan “PE'den başka muhtemel alternatif tanı olmaması” kriterinin subjektif olması nedeniyle araştırmacılar tarafından bu yöntem revize Cenevre yönetimi ile daha basit ve standardize hale getirilmiştir (68-70).

İlk olarak 2001 yılında tanıtılan Cenevre skorlama yönteminin (71) doğru olduğu ve Wells yöntemine göre hekim deneyimlerine daha az bağımlı olduğu gösterilmiştir (72). Bu yöntemin ilk versiyonunda bulunan arteriyel kan gazı analizi ve akciğer grafisinin tüm hastalarda yaygın kullanımının sınırlı olması nedeniyle yalnızca klinik maddeleri içeren yeni bir versiyon türetilmiştir ve bu “Revize Cenevre Skoru” olarak adlandırılmıştır (73). Cenevre yöntemi daha çok revize ya da basitleştirilmiştir versiyonu ile kullanılmaktadır (74). Revize Cenevre Skorunda 0-3 puan düşük, 4-10 puan orta, 11 ve üzeri yüksek olasılık olarak değerlendirilmektedir (Tablo-3). Puanlama 8 değişkenden oluşmaktadır (75).

Yakın bir zamanda hem “Wells Skorlama Yöntemi” hem de “Revize Cenevre Skoru” basitleştirilerek klinik uygulamalarda adaptasyonun artırılması sağlanmıştır (76,77).

Tablo 2. Wells Skorlama Yöntemi

Değişken	Orjinal versiyon	Basitleştirilmiş versiyon
Klinik DVT bulguları	3	1
PE'den başka muhtemel alternatif tanı yoksa	3	1
Geçirilmiş PE ve DVT öyküsü	1,5	1
Kalp hızı ≥ 100 /dk	1,5	1
Son 4 hafta içinde geçirilmiş cerrahi ve immobilizasyon öyküsü	1,5	1
Hemoptizi	1	1
Aktif kanser	1	1
Klinik olasılık değerlendirilmesi		
3 seviyeli skorlama		
Düşük	0-1	
Orta	2-6	
Yüksek	≥ 7	
2 seviyeli skorlama		
PE muhtemel değil	0-4	0-1
PE muhtemel	≥ 5	≥ 2

DVT:Derin ven trombozu, PE:Pulmoner tromboemboli

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

Tablo 3. Revize Cenevre Skoru

Değişken	Klinik karar verme puanları	
	Orijinal versiyon	Basitleştirilmiş versiyon
Revize Cenevre Skoru		
Geçirilmiş PE veya DVT öyküsü	3	1
Kalp hızı		
75-94/dk	3	1
≥ 95/dk	5	2
Son 1 ay içerisinde geçirilmiş cerrahi veya fraktür öyküsü	2	1
Hemoptizi	2	1
Aktif kanser	2	1
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3	1
Alt ekstremitte palpasyonla ağrı ve tek taraflı ödem	4	1
Yaş >65	1	1
Klinik olasılık değerlendirilmesi		
3 seviyeli skorlama		
Düşük	0-3	0-1
Orta	4-10	2-4
Yüksek	≥11	≥5
2 seviyeli skorlama		
PE muhtemel değil	0-5	0-2
PE muhtemel	≥6	≥3

DVT:Derin ven trombozu, PE:Pulmoner tromboemboli

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

Ceriani ve arkadaşlarının (2010) pulmoner emboli klinik tahmin kuralları için yaptıkları meta-analizde düşük olasılıklı hasta grubunda %10, orta olasılıklı hasta grubunda %30, yüksek olasılıklı hasta grubunda %65 oranında PE tanısı doğrulanmıştır ancak iki seviyeli sınıflandırma kullanıldığında PE muhtemel grubunda %12 gibi bir oranda hastada PE tanısı tespit edilmiştir (78).

Bu iki skorlama yöntemini karşılaştıran çeşitli araştırmalar bulunmaktadır. Bazı araştırmalar Wells skorunun akut PE'yi dışlamada revize Cenevre skorundan daha doğru olduğunu bildiriyorken (79), bazı araştırmalar Cenevre skorlama yönteminin Wells kurallarına eşdeğer olduğunu bildirmişlerdir (80). Shen ve arkadaşları (2016) şüpheli PE hastalarında bu iki kuralın doğruluğunu değerlendirmek için bir araştırma yapmışlar; katılım

kriterlerini karşılayan 3613 hasta ile 12 çalışma belirlemişler ve Wells skorunun revize Cenevre skorundan daha etkili olduğunu göstermişler (81).

Kline ve arkadaşları (2004) D-dimerin olası PE taramasında aşırı kullanımının olumsuz sonuçlarını engellemek için sekiz parametreden oluşan “Pulmoner Emboli Dışlama Kriterlerini” (PERC-The Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria) geliştirdiler (Tablo-4) (82).

Tablo 4. Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri

Yaş < 50
Kalp hızı < 100/ dk
Arteriyel oksijen saturasyonu \geq 95%
Geçirilmiş derin ven trombozu ya da pulmoner emboli öyküsü
Östrojen kullanımı
Hemoptizi
Tek taraflı bacak şişliği
Son 4 haftada geçirilmiş cerrahi ya da hastane yatışı gerektiren travma öyküsü

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

Bu kriterlerin hiç birinin bulunmadığı hasta grubunda PE olasılığı çok düşüktür (83).Yapılan bir çalışmada yüksek sensitivite ve negatif prediktif değeri nedeniyle PERC kuralının düşük olasılıklı popülasyonda güvenle kullanılabilceği bulunmuştur (84). Malavolta ve arkadaşları (2019) düşük riskli hasta grubunda PE’yi dışlamada PERC puanlamasının pulmoner BT anjiyografi kullanımını anlamlı ve güvenli bir şekilde azaltılabileceğini bildirmişler (85).

Van Der Hulle ve arkadaşları (2017) “YEARS algoritmasını” öne sürmüştür. Bu algoritmanın akut PE’yi güvenli şekilde dışladığı ve pulmoner BT anjiyografi kullanımında büyük azalma sağladığı saptanmıştır. Ayrıca bu araştırmanın, düşük olasılıklı hasta grubunda D-dimer eşliğini 1000 ng / mL olarak kullanan ilk prospektif çalışma olduğu iddia edilmiştir (86).

Tablo 5. YEARS algoritması

Kriterler
DVT bulgusu olması
Hemoptizi
En olası tanının PE olması
D-dimer Sınır Değerleri: Herhangi bir YEARS kriteri var ise = 500 ng/mL Herhangi bir YEARS kriteri yok ise = 1000 ng/mL

Gorlicki ve arkadaşları (2019) acil serviste PE tanısında PERC ve YEARS algoritması kombinasyonunun tanısal başarısızlığının düşük olduğunu ve BT pulmoner anjiyografi kullanımında neredeyse yarıya yakın bir azalmaya yol açtığını göstermişlerdir (87).

2.9.Pulmoner Embolide Tanı

Özgül klinik ve fizik muayene bulgularının olmayışı PE tanısını zorlaştırmakta, klinisyenleri ikilemede bırakmaktadır. Tanıda en önemli unsur PE'den şüphelenilmesidir. Risk faktörlerinin sorgulanması ve alternatif tanıların ekarte edilmesi gerekmektedir (2). Akciğer grafisi, EKG, biyokimyasal testler ve arter kan gazı kesin tanı için yeterli olmamakla birlikte semptomları oluşturacak diğer tanıların dışlanmasında yararlıdır (2). Tanı için en iyi yöntem BT olmasına karşın, klinik tahmin kurallarının ve D-dimerin kullanılması gereksiz görüntülemeyi azaltabilir (88).

2.9.1. Fizik Muayene

PE hiçbir yaşamsal bulguyu tahmin edilebilir ölçüde değiştirmese de; taşikardi, takipne, düşük oksijen saturasyonu ve hafif artan vücut ısısı gibi bulgular akut kardiyopulmoner bir olayı akla getirebilir. Muayenede en yaygın bulgu takipnedir. Masif PE' de akut sağ ventrikül yetmezlik bulguları ve hipotansiyon görülebilir (88-90).

Akciğer oksültasyonu genellikle bugu vermez. Hırıltılı solunum, bilateral ral duyulması PE'den uzaklaştırarak bronkospazm, pnömoni ya da kalp yetmezliği gibi alternatif tanıları düşündürür. Kalp oskültasyonunda çok nadir olmakla birlikte S₂ ya da S₃ duyulabilir. PE için predispozan olan DVT'nin ekstremitelerde şişlik, hassasiyet, kızarıklık, bacağın pasif

dorsifleksiyonunda oluşan ağrı (Homans bulgusu) gibi bulgularına da dikkat etmek gerekir. (89-90)

2.9.2 Elektrokardiyografi (EKG)

Acil servise kardiyak veya respiratuar semptomlarla başvuran hastalara ilk yapılacaklardan işlemlerden biri, uygulama kolaylığı nedeniyle elektrokardiyografi (EKG) çekilmesidir (91). PE'de en sık görülen EKG değişikliği sinus taşikardisidir. Akut kor pulmonale paterni ($S_1Q_3T_3$), D_{III} ve aVF' de Q dalgası, V_1 'de QR, sağ aks sapması ve sağ ventrikül yüklenme bulguları (sağ dal bloğu, V_{1-3} ya da V_4 'e kadar T negatifleşmesi, V_5 'de S dalgası, V_{4-6} 'da ST çökmesi, V_1 , aVR ve D_{III} ' de ST yükselmesi) diğer görülebilecek EKG bulgularıdır (92). Çalışmalarda elde edilen EKG değişiklikleri Tablo-6 da gösterilmiştir (93).

Tablo 6. Çoklu çalışmalarda elde edilen akut pulmoner embolideki EKG değişiklikleri

Çoklu çalışmalarda elde edilen akut pulmoner embolideki EKG değişiklikleri
Sağ dal bloğu
V_{1-4} 'de ST depresyonu
V_{1-4} negatif T dalgası
Sağ aks sapması
$S_1Q_3T_3$ paterni
P pulmonale
V_1 'de QR
Taşikardi
Atrial fibrilasyon
Atrial flutter
Düşük voltajlı QRS kompleksi

Thomson ve arkadaşlarının (2019) şüpheli pulmoner emboli vakalarında öngörülen EKG değişikliklerinin tanısal değerini belirlemek için yaptıkları çalışmada PE'li hastaların %20-25'inde normal EKG bulguları görülmüştür. %28'lik bir oranla en sık görülen EKG anomalisi sinus taşikardisi olduğu görülmüştür. Hastaların %9'unda sağ dal bloğu, %10'unda atriyal disritmiler, %17'sinde sağ ventrikül gerilme paterni görülmüştür. $S_1Q_3T_3$ paterni (% 3,7), P pulmonale (% 0,5) ve sağ aks sapması (% 4,2) hastaların az bir kısmında tespit

edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada EKG'sinde sağ ventrikül gerilme paterni bulunan ve solunum sıkıntısı olan bir hastada sıklıkla PE düşünmek gerektiği iddia edilmiştir (94).

Çiftçi ve arkadaşlarının (2018) akut pulmoner embolide EKG'de intrinsikoid defleksiyon zamanının (İDZ-QRS başlangıcından R pikine kadar geçen süre) rolünü saptamak için yaptıkları retrospektif bir çalışmada; PE semptomları olan hastalarda EKG'sinde V₂ derivasyonunda uzamış İDZ'nin; PE, sağ ventrikül disfonksiyonu masif ve submasif PE'nin göstergesi olduğu iddia edilmiştir (95).

2.9.3.Akciğer grafisi

PE olgularında akciğer grafisinin görünümü genellikle anormaldir ama tanısal değeri düşüktür. PE tanısı alan çoğu hastada grafide kardiyomegali, baziller atelektazi, infiltrat ya da plevral efüzyon gibi anormal bulgular görülmüştür. Bazı vakalarda diyafragmada yükselme, pulmoner arterde genişleme (Fleischner bulgusu), damarlanmada aniden kesilme, sağ ventrikül belirginleşmesi, Westermark bulgusu (genellikle komplet arter obstrüksiyonuna bağlı kama şekilli vaskülarite azlığı), Hompton hörgücü (plevral tabanlı opasite-pulmoner enfarkt göstergesi) görülebilir. Bu bulguların spesifik olmadığı bulunmuştur (2,89).

Son zamanlarda solunum esnasındaki solunum fonksiyonlarını gerçek zamanlı değerlendirmek için dinamik Akciğer grafisi önerilmiştir. Tanaka ve arkadaşları (2019) tarafından PE tesbiti için dinamik Akciğer grafisi kullanılarak yapılan hayvan tabanlı çalışmada; kontrast madde kullanılsa bile dinamik Akciğer grafisinin perfüzyon kusurlarının saptanmasını sağladığı tespit edilmiştir (96).

2.9.4.Arter Kan Gazı

Arter kan gazının; parametrelerindeki değişkenlik nedeniyle PE tanısında kullanımı sınırlıdır. PE'li vakaların %80'inde tipik olarak arter kan gazı analizinde; hipokapni, respiratuar alkaloz, parsiyel alveolar-arteryel oksijen gradiyetinde [p(A-a)O₂] artma, parsiyel oksijen basıncında (PaO₂) düşme (hipoksemi) görülür (Tablo 7). Hiperventilasyon olduğu için parsiyel CO₂ (PCO₂) düşüktür. Bazı olgularda PaO₂ normal olabileceğinden, normal bir PaO₂ pulmoner emboli tanısını ekarte etmez (97). PaO₂ %95 üzerinde olan hastalardaki mortalite oranının hipoksik hastalara göre daha düşük olduğu düşünülmektedir (98).

Tablo 7. Pulmoner embolide görülen arter kan gazı bulguları

PE olgularında görülen karakteristik AKG bulguları
1. Azalmış PaO ₂
2. Artmış [p(A-a)O ₂]
3. Azalmış PCO ₂
4. Artmış pH

AKG: Arter kan gazı, PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı, PCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı

2.9.5. D-dimer

D-dimer, çapraz bağlı fibrinin plazmin tarafından parçalanması sonucu ortaya çıkan fibrin yıkım ürünüdür; bu nedenle koagülasyon ve fibrinoliz sistemi için bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (99). Venöz tromboembolik olaylarda artması nedeniyle özellikle düşük riskli hasta grubunda plazma D-dimer seviye ölçümü tanıda yararlıdır. Travma, cerrahi, gebelik, miyokard enfarktüsü, kanser, kanama, enflamasyon ve serebrovasküler hastalık gibi durumlarda da artış olması nedeniyle D-dimer; PE için spesifik olan bir test değildir (97). Bu sebeple yüksek seviyedeki D-dimer değeri kesinlikle pulmoner emboli dedirtmez. Fakat normal bir D-dimer seviyesinde akut VTE pek görülmediği için; PE’de D-dimerin negatif prediktif değeri yüksektir (1).

Geliştirilmiş birçok D-dimer ölçüm yöntemi vardır. ELISA(Enzyme-linked immunosorbent assays) yöntemi D-dimer için referans analiz kabul edilmekle birlikte; uzun sürmesi ve deneyimli personel gerektirdiği için pratik değildir (100). ELFA, ELİSA ve lateks kantitatif immunolojik testler (ikinci nesil lateks bazlı testler) yüksek sensitivite, düşük spesifiteye sahipken; tam kan aglutinasyon, lateks kantitatif yada semi-kantitatif analizlerin düşük sensitiviteye, yüksek spesifiteye sahip olduğu görülmüştür (99-101). D-dimer için eşik değer 500 µg/L olarak kabul edilir (2).

Yapılan çalışmalarda yaşla birlikte D-dimer değerinde bir artış olduğu gösterilmiştir (102). Buna bağlı olarak cut-off değerinden daha düşük D-dimer seviyesine (500 µg/L) sahip hasta sayısı, test tarafından ekarte edilebilecek hasta oranı ve sonuç olarak testin klinik faydasının azaldığı görülmüştür (103). Bir çalışmada ELİSA yöntemi kullanılarak yapılan D-dimer testinin hasta ekartasyon oranı; 40 yaş altı hasta grubunda %60 iken 80 yaş üstü

hastalarda %5 olarak bulunmuştur (104). Buna göre yaşlı hastalarda invaziv olmayan tanının yararı azalmış ve maliyet ise artmıştır (103).

Righini ve arkadaşları "Yaşa göre düzeltilmiş D-dimer yorumlanması" diye bir yöntem önererek, 50 yaş üstü hastalarda sonuçları anormal olarak sınıflandırmak için daha yüksek bir cut-off değerini onaylamışlardır. Bu yöntemle göre D-dimer değeri "Yaş x 10" olarak hesaplanır (103). DVT tanısında klinik olasılığı düşük olan hastalarda D-dimer testinin yararının artırılması için, Linkins ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada cut-off değeri bu hasta grubunda iki kat daha yüksek hesaplanmış ve "Klinik olasılık ayarlı D-dimer yorumu" olarak adlandırılmıştır (105). Sharif ve arkadaşlarının (2018) acil serviste PE tanısını dışlamak için "Yaşa göre düzeltilmiş D-dimer yorumlama", "Klinik olasılık ayarlı D-dimer yorumlama" ve "standart D-dimer yaklaşımının" karşılaştırılması için yaptıkları bir çalışmada; hem yaş ayarlı hem de klinik olasılık ayarlı D-dimer stratejileri, standart D-dimer yaklaşımına göre daha az görüntüleme yöntemine yol açmıştır. Ayrıca bu retrospektif araştırmada en az görüntüleme yöntemini klinik olasılık ayarlı stratejinin sağladığı iddia edilmiştir (106).

Nagel ve arkadaşlarının (2019) BT pulmoner anjiyografi ile PE tanısı almış hastalarda klinik skorlama sistemlerinin ve D-dimer seviyelerinin yaşa bağlı tanısallı doğruluğunu araştırmak için yaptığı retrospektif bir çalışmada; skorlama sistemlerinin ve D-dimer ölçümünün 50 yaş altındaki hasta grubunda en iyi sonuç verdiği görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada YEARS algoritmasının tüm yaş gruplarında en iyi performansı gösterdiği iddia edilmiştir (107).

Sonuç olarak D-dimer testinin ve klinik olasılık skorlarının kullanımının PE şüphelenen olgularda BTPA kullanımını azalttığı görülmüştür (108-109).

2.9.6. Serum laktat düzeyi

Plazma laktat konsantrasyonu doku oksijen ihtiyacının ciddiyetinin bir göstergesidir. Kan basıncı normal olduğunda bile doku hipoperfüzyonunu yansıtabilir. Acil servis ve yoğun bakım ünitelerinde bulunan bir kan gazı cihazı ile arteriyel ya da venöz kan örneklerinden hızlı ve kolay bir şekilde tahlil edilebilir. Plazma laktat düzeyi 2 mmol/L ve üzeri anlamlı kabul edilmektedir (110).

Plazma laktat ölçümünün kısa vadede PE ile ilişkili komplikasyonların ve mortalitenin belirlenmesinde güçlü bir öngörücü olabileceği söylenmiştir (111). Ayrıca son yıllarda

yapılan çalışmalarda serum laktat düzeyinin nöbet ve enfeksiyon durumunda arttığı, travma hastalarında riski belirlemek ve sıvı tedavisine karar vermede kullanılabileceği bulunmuştur. Ayrıca pulmoner emboli, senkop, gastrointestinal kanama, akut batın ve diğer birçok hastalıklarda hem tanı hem de prognoz tayininde yararlı olabileceği gösterilmiştir (112).

Urbina ve arkadaşlarının (2018) yoğun bakım ünitesinde PE tanısı ile yatan hastalarda doku perfüzyon değişikliklerinin mortalite ile korelasyonun araştırılması için yaptığı çalışmada 28 günlük mortalite ile arteriyel laktat seviyesi, idrar çıkışı ve ciltte beneklenmenin anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca doku perfüzyon parametrelerinin risk sınıflandırmasında yararlı olabileceği iddia edilmiştir (113).

Freitas ve arkadaşları (2019) serum laktat düzeyini de kullanarak bir risk skoru geliştirdiler. SHIELD skoru (Shock index, Hypoxaemia, Lactate and cardiovascular Dysfunction-şok indeksi, hipoksemi, laktat ve kardiyovasküler disfonksiyon) olarak adlandırılan bu yöntem ile normotansif hastalarda, PE'li işe ilişkili 30 günlük mortalite ve kurtarma trombolizini öngörmek amaçlanmış ve bu skorun kullanılabileceği doğrulanmıştır (114).

2.9.7.Kardiyak Biyobelirteçler

Beyin natriüretik peptit (BNP), N-terminal pro-beyin natriüretik peptit (NT-proBNP) ve troponinler (Troponin T ve I) sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleridir ve erken mortalite ve klinik seyir gidişatı ile ilgili bilgi verebilirler (115).

Masif PE'ye bağlı akut sağ ventrikül yetmezliği gelişebilir. Buna bağlı sağ ventrikülde dilatasyon ve oksijen ihtiyacında artma sonucu sağ koroner dolaşım bozulur. Oluşan mikroyenfarkt alanlarında kalp kaslarına spesifik olan kardiyak troponin T ve I salınımı artar (2).

BNP ve NT-proBNP ventriküldeki yüksek dolma basıncı sonucu ventrikül kaslarında salınır. Serum BNP düzeyi sağ ventrikülde gerilme ve miyokardiyal hipoksemi olduğunda artabilir (2).

Barco ve arkadaşlarının (2019) yaptığı sistematik derleme ve meta-analizde sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve yükselmiş kardiyak belirteçlerin prognostik değere sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada sağ ventrikül disfonksiyon varlığının düşük risk

kategorisinde yer alan akut PE hastalarında mortalite ve erken dönemdeki komplikasyon riskinin artmasıyla ilişkili olduğu iddia edilmiştir (116).

2.9.8 Akciğer Sintigrafisi

Ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisi şüpheli PE olgularında kullanılabilecek bir tanı yöntemidir (2). Akciğer perfüzyon sintigrafisi Teknesyum (Tc)-99 işaretli makroagregat albümin moleküllerinin intravenöz olarak verilerek yapılmasına dayanır. Albumin partikülleri normal kan akımı olan bölgelerde, perfüzyon olan küçük damarlara kadar yayılır. Pulmoner arter sisteminde bulunan bir pıhtı kan akışını engellediğinde işaretli partiküller bu bölgeye ulaşamaz ve taramada bu gölgede perfüzyon bulunmadığı gösterilir. Ventilasyon sintigrafisi Ksenon (Xe)-133 gazı, Tc-99 işaretli aerosollar ya da Tc-99 işaretli karbon parçacıklarının (Technegas) inhalasyonu ile yapılmaktadır. Ventilasyon sintigrafisinin (V/Q) yapılmasının nedeni kan akışı ve havalanma arasındaki uyumsuzluğu belirlemektir. Eğer PE kaynaklı perfüzyon kusuru varsa bölgede havalanma hala olacak ve sintigrafide ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu (uyumsuz defekt) bulunacaktır. Perfüzyon kusuru havayolu hastalığına bağlı ise ventilasyon taramasında da anormallikler beklenir (1,97).

Sintigrafide görülen ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu oluşan trombüsün kısmi çözülmesi sebebiyle subakut dönemde görülmeyebilir ve tanı atlanmasına sebebiyet verebilir. Konjenital pulmoner damar anomalisi, radyasyon pnömonisi, damarlara bası yapan durumlar ve venöz sistemde tıkanma yapan hastalıklarda da “uyumsuz defekt” görülebilir. Enfarkt oluşan bazı PE olgularında perfüzyon ve ventilasyon birlikte bozulmasıyla “uyumlu defekt” görüntüsü oluşur. Bu sebepler V/P sintigrafisinin PE tanısında spesifikliğin azalmasına neden olur (117).

Perfüzyon döneminde tüm akciğerde homojen ışımaya olan V/Q görüntülemesinde ventilasyonda görüntü ne olursa olsun neredeyse %100 doğrulukla PE ekarte edilebilir. Apeks merkezli iki ya da daha fazla kama şeklinde defekt perfüzyon fazında görünüyor ve bu bölgelerde ventilasyon fazı normal bulunuyor ise %80 ya da daha yüksek ihtimalle PE olduğunu işaret eder. Ancak diğer V/Q sintigrafi bulguları PE için tanısal değildir (118).

V/Q sintigrafide sonuçlar yüksek, orta ve düşük olasılıklı olarak yorumlanır. Sonuç yüksek olasılıklı çıktığında kesin PE, perfüzyon normal olarak çıktığında PE yok denilebilir. Orta ve düşük olasılıklı sonuçlarda doğrulayıcı başka tetkikler yapmak gerekir (119).

V/Q sintigrafisi kontrast maddeye bağlı anaflaksi ve allerji durumlarında, böbrek yetersizliğinde myelom ve paraproteinemi hastalarında, gebelerde, düşük klinik olasılıklı ve normal akciğer grafisine sahip özellikle genç kadınlarda kullanılabilir (1). Düşük doz perfüzyon sintigrafisi negatif akciğer grafisi olan pulmoner emboli şüpheli gebe hastalarda ilk tercih edilen yöntemdir (120).

Son yıllarda kullanılmaya başlayan “Ventilasyon/perfüzyon Tek foton emisyon tomografi “V/Q SPECT” V/Q sintigrafisinin PE tanısında sensitive ve spesifitesini arttırmış, tanısal doğruluğunu arttırmıştır. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ile kombine edilmesi halinde perfüzyon defekti ve trombüs birlikte değerlendirilerek daha doğru tanıya ulaşılabileceği düşünülmüştür (121). Kronik PE tanısı için V/Q SPECT altın standarttır (122).

2.9.9. Pulmoner Anjiyografi

Pulmoner emboli tanısında ve ekartasyonunda “altın standart” pulmoner anjiyografi ve dijital subtraksiyon anjiyografidir (DSA) (123). Pulmoner anjiyografi periferik bir damardan girilen katater vasıtasıyla sağ atrium-ventrikül, ana pulmoner arter ve dallarının görülmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Enjekte edilen radyoopak madde ile pulmoner arterler seri çekim akciğer grafisi sayesinde görülür. Pulmoner anjiyografide ya dolum defekti ya da pulmoner arter dalında kesilme defekti bulgularıyla trombüs lehine düşünülüp akut PE tanısı konulur (97). Diğer PE dolaylı belirtileri arasında kontrast maddenin yavaş akması, pulmoner venöz akımın gecikmesi-azalması ve bölgesel hipoperfüzyon sayılsa da bunlar henüz doğrulanmamıştır ve tanısal değildir (1,124). Luminal obstrüksiyonun derecesini belirlemek için Miller skoru kullanılabilir (1).

Subsegmental arterlerdeki trombüsleri tanımda pulmoner anjiyografi yetersiz kalabilir (125). Pulmoner anjiyografi uygulanan hastaların %0,5’inde mortalite, %1’inde major komplikasyon ve %5’inde minor komplikasyon gelişebilir (126). Ölümlerin çoğuna hemodinamik komplikasyonlar ve solunum yetmezliği sebebiyet verdiği tespit edilmiştir. Özellikle kanama riski trombolitik uygulanan hastalarda daha da artar (127).

Dijital subtraksiyon anjiyografi sayesinde (DSA), periferik trombüslerin saptama olasılığında artma, daha hızlı ve rahat bir çekim olanağı sağlar ve nadiren komplikasyon gelişir. Ancak tecrübe gerektirir ve maliyetli bir uygulamadır (128). Asıl kullanım yeri kronik tromboembolik hastalarda pulmoner endarterektomiye değerlendirilmesidir (123).

Pulmoner embolide BT pulmoner anjiografi gibi diğer yöntemlerin popülerlik kazanmasıyla pulmoner anjiografi daha az kullanılmaya başlanmıştır (123).

2.9.10 Ekokardiyografi (EKO)

Pulmoner emboli ekokardiyografi ile tespit edilebilen sağ ventrikül (RV) basıncının artmasına ve disfonksiyonuna (sağ ventrikül yetmezliği) %30-40 oranında sebebiyet verebilir. Sağ yüklenmeyi kesin teyit edecek EKO bulgusu olmadığından farklı çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. EKO'nun negatif prediktif değeri %40-50 civarındadır (1) ve bundan dolayıdır ki negatif EKO bulguları PE ekartasyonunda yeterli değildir (129). Yine de PE ile karışan durumların (aort diseksiyonu, miyokard infarktüsü, perikardiyal tamponad, kardiyolojenik şok) ayrımında ve genel durumu kötü olup BTPA yapılamayacak hastalarda yatak başı uygulanabilir olması nedeniyle EKO yararlı olabilmektedir (119). Transözofageyal ekokardiyografi (TEE) ana pulmoner arterlerde trombüsü ve bilateral santral pulmoner emboliyi tespit etmek konusunda değerli bilgiler verebilmektedir (130).

Pulmoner emboli tanılı hastaların en az %25'inde EKO ile tespit edilebilecek sağ ventrikül dilatasyonu görülmektedir ve bu bulgu risk sınıflandırmasında kullanılmaktadır. Önceden var olan kardiyorespiratuar hastalık varlığında bile bozulmuş RV ejeksiyon paterni (60°-60° bulgusu) ve RV serbest duvar kontraktilesinin azalması (McConnell bulgusu) pozitif prediktif değerlere sahiptir (131). Triküs pit kapağın anuler planda sistolik yer değiştirmesi (TAPSE) ölçümü de yararlı olabilir (132). Sonuç olarak PE tanılı hastalarda ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikül disfonksiyonu gösteren orta veya ağır hipokinezi, septal duvarın paradoksal hareketi-sola deviasyonu, sağ atriyumda trombüs, pulmoner hipertansiyon, patent foramen ovale görülebilir (133). Ancak bunlar esasen masif PE'de gözükür ve tablonun ciddiyetini gösteririr (Tablo 8) (134,135).

Tablo 8. Pulmoner embolide EKO bulguları

Pulmoner embolide ekokardiyografi bulguları
Bölgesel hipokinezi (McConnell's işareti)
RV/LV end-diyastolik çap oranında artma
Proksimal pulmoner arterde trombüs
Triküspit regursitasyon jetinin pik sistolik hızının 2,8-3,5 m/s olması
Paradoksal septal hareket, sistol-diyastolik septal kayma (D-şeklinde ventrikül)

RV:sağ ventrikül, LV:sol ventrikül

Düşük riskli hasta grubunda yer olan hemodinamisi stabil ve normotansif olan hastaların tanısında rutin olarak EKO önerilmemektedir (136,137).Yüksek risk taşımayan hastalarda EKO yapıldığında RV aşırı yüklenme ve fonksiyon bozukluğunun olmaması hemodinamik anstabilitenin nedeninin PE dışındaki durumlara bağlı olduğunu düşündürür. Ekokardiyografi PE şüphesi olan hemodinamisi anstabil bir hastada eğer RV aşırı yük artışı belirtileri var ama acil BT pulmoner anjiyografi yapılamıyorsa reperfüzyon tedavisininin kararında yardımcı olabilir (138).

Sağ ventrikül dilatasyonu submasif PE olgularında erken mortalite riskini gösterebilir. Bu hasta grubundakilerin bir bölümüne antikoagülan yerine trombolitik önerilir. Erken dönemde olabilecek mortalite riski nedeniyle yüksek risk bulunan bu hasta grubunda EKO ile görüntüme yapmak önemlidir (139). Ayrıca EKO'da görülen diyastol sonu sağ ventrikül hacmi ile sol ventrikül oranının 0,9 ya da üzerinde olması mortalite için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (137).

Bikdeli ve arkadaşlarının (2018) yaptığı çalışmada akut PE'de erken dönemde yapılan ekokardiyografinin tespit ettiği RA genişlemesi, RV hipokinezisi ve sağ kalp trombüsünün 30 günlük erken mortalite ile alakalı olduğu görülmüştür (140).

2.9.11.Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

Pulmoner emboli büyük ihtimalle alt ekstremitteki derin bacak venlerindeki bir trombozdan kaynaklanmaktadır. Ayrıca DVT tanısı alan hastaların yaklaşık yarısında asemptomatik PE tespit edilmektedir (141). DVT teşhisinde "altın standart" venogram

olmakla birlikte en doğru non-invaziv tetkik ultrasondur (142). Ultrasonografik olarak DVT teşhisinde venöz kompresyon ultrasonografisi, iki yönlü ve renkli Doppler ultrasonografi (RDUS) yer almaktadır (2). %90 üzeri sensitivite ve spesifiteye sahip olduğundan kompresyon USG günümüzde ilk yapılması gereken görüntüleme yöntemidir (143)

PE şüphesi olan bir hastada proksimal derin venler tromboz bulunması ileri testler yapılmasına gerek kalmadan antikoagülan tedaviye başlanması yeterli kabul etmektedir (144). PE şüphesi olan ama USG tanısı olmayan hastalarda seri ultrasonografik takip (7-14. Günler) önerilir (145). Taki PE tüm bacak kompresyon USG başlangıçta DVT saptanmamış olgularda seri USG ihtiyacını azaltabilir ve kompresyon USG ile trombus görülmedeğinde antikoagulan tedaviye gerek kalmayabilir (146).

Yapılan bir çalışmada (2019) kompresyon USG'nin PE için düşük duyarlılığa neden olsa da; BTPA için risk taşıyan gebe hastalarda, kronik böbrek yetmezliği olanlarda ve kontrast madde alerjisi olanlarda kullanışlı bir prosedür olmaya devam ettiği düşünülmektedir(147).

2.9.12. Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA) ile ilgili kapsamlı çalışmalar daha yeni yeni yapılmaktadır. Elde edilen bilgilere göre bu teknik umut verici olmakla birlikte acil durumlar için klinik uygulamaya hazır olmadığı düşünülmektedir (148-149). Bu teknik böbrek disfonksiyonu, kontrast madde alerjisi olanlarda ve gebelerde BT anjiyografiye alternatif olarak tercih edilebilir. MRA pulmoner arter içindeki pıhtıyı doğrudan gösterebiliyorken subsegmental pulmoner arterdeki pıhtıyı göstermedeki etkinliği spiral BT'ye göre düşüktür (2).

Tsuchiya ve arkadaşlarının (2018) PE primer tanısında MRA etkinliğini belirlemek için yaptıkları çalışmada, altı aylık süre göz önüne alındığında MRA ve BTPA etkinliğini eşdeğer bulmuşlardır. Klinik karar kurallarında orta ve düşük riskli hasta grubunda, iyotlu kontrast madde alerjisi olanlarda, 35 yaşından küçük kadın hastalarda, meme dokusunu etkileyecek radyasyon maruziyetini azaltmada MRA'nın yarar sağlayabileceğini düşünmüşlerdir (150).

Pressacco ve arkadaşları (2019) kan havuzu özelliğine sahip Gadofosveset trisodyum ve Gadobenat dimeglumin kullanılarak manyetik rezonans anjiyografi (MRA) - Manyetik

rezonans venografi (MRV) görüntülemesi yapmışlar ve MRA-MRV tekniğinin diz üstü DVT- PE tanısında BTPA' ya alternatif olabileceğini iddia etmişlerdir (151).

2.9.13. Bilgisayarlı Tomografi -PulmonerAnjiografi

En iyi radyolojik görüntüleme yöntemleri son yıllarda değişmiş olup BTPA en sık kullanılan yöntem olmuştur. Akciğer parankimini için yüksek kalitede görüntüleme yaparak pnömoni gibi durumların ayırıcı tanısında başarılıdır. Birçok merkezde bulunması ve ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinden daha hızlı olması gibi avantajları da vardır. Fakat BTPA ile alakalı radyasyon dozunun ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinden yüksek olması dezavantajından dolayı sintigrafi kullanımını tamamen geride bırakmamıştır. (97).

Pulmoner emboli şüphesi olan hastalarda segmental seviyeye kadar pulmoner damar yatağının görüntülemesi yüksek çözünürlüklü multi dedektör bilgisayarlı tomografi (MDBT) ile yapılabilmektedir (152-153). Vasküler yapılarla beraber akciğer parankimi, plevra mediastinal yapılar ve göğüs duvarındaki patolojileri göstermede de başarılıdır (154).

Yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olan MDBT'nin Wells skoru kullanılarak değerlendirilen vakalarda düşük klinik olasılıklı hastalarda %96, orta klinik olasılıklı hastalarda %89, yüksek klinik olasılıklı hastalarda %60 negatif prediktif değeri olduğu bulunmuştur. Ayrıca MDBT'nin pozitif prediktif değeri orta ve yüksek klinik olasılıklı hastalarında %92-96, düşük klinik olasılıklı hastalarda % 58 gibi düşük bir oranda bulunmuştur. Buna bağlı olarak klinik olasılık ile MDBT arasındaki uyuma hastalar değerlendirilirken dikkat edilmedi (1,155).

Chen ve arkadaşlarının (2019) Kanada'da yaptıkları retrospektif bir çalışmada akut pulmoner embolide BTPA'nın yararını genel kabul görmüş eşik değerden daha yüksek bulmuşlardır (156).

BT pulmoner anjiyografide pulmoner arterlerdeki trombüs kontrast madde verildikten sonra yapılan çekimde dolma defekti şeklinde görülür (90,118).

BT pulmoner anjiyografi radyasyon maruziyeti, kontrast madde bağlı gelişen nefropati ve anafilaktoid reaksiyon riski taşımaktadır; böbrek disfonksiyonu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Yapılan bir çalışmada BT pulmoner anjiyografi incelemesinden sonra bakılan işaretlenmiş lenfositlerin histonlarında nispi bir azalma tespit edilmiş ve radyasyona bağlı

DNA hasar alanlarında artış olduğu gösterilmiştir (157). Gebelerde BT taraması yapılması gerekli ise kurşun içeren koruma kıyafetleri giydirilerek fetusun radyasyon maruziyeti azaltılabilir (118). Ayrıca gebelikte pulmoner emboli teşhisi için yapılan BTPA ve ventilasyon-perfüzyon sintigrasi taramasıyla ilgili Tromeur ve arkadaşlarının (2019) yaptığı bir çalışmada; her iki görüntüleme yönteminin yanlış negatif test sonuçlarının çok düşük olduğu ve radyasyon dozlarının güven eşiğinin oldukça altında olduğu iddia edilmiştir (158).

BTPA ile beraber diyaframdan dizlere kadar BT venografi taraması yapılması sayesinde abdomen, pelvis ve uyluk venleri trombüs açısından değerlendirilir. Pelvik ve abdomen venlerindeki trombüsün; femoropopliteal venlerdeki trombüse ek olarak gözükmesi BT venografinin USG'ye üstünlüğüdür (119).

Başka bir nedenden dolayı yapılan pulmoner BT'de %1-2 gibi bir oranda insidental PE tespit edilmektedir (1,159-161). Bu durum özellikle kanser hastalarında, kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda görülmektedir (162). İnsidental PE tanısı konulduğunda antikoagülan verilip verilmemesi konusunda net bir veri yoktur. Ancak kanser hastalarında lobar ya da daha proksimal seviyede trombüs saptandığında antikoagülanlarla tedavi edilmesi konusunda fikir birliği vardır (163,164).

2.10.Pulmoner Emboli Tanı Stratejileri

Klinik bulguların spesifik olmaması PE tanısının konulmasında zorluk oluşturmaktadır. Tanının ve tedavinin gecikmesi, gereksiz tetkik ve tedavi yapılması istenmeyen sonuçlara yol açmaktadır. PE hastalarında tanı konulamaması % 25 oranında mortaliteye sebebiyet vermektedir (165). Klinik olarak PE şüphelenen hastalara genellikle standart yaklaşım klinik olasılık değerlendirilmesi, D-dimer ölçümü, kompresyon USG, BT pulmoner anjiyografisi veya ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi gibi bir algoritmik sıralamadır (166-167).Yakın zamanda bu stratejiler PE şüphesi ile acil servise başvuran hastalarda hastanede kalış süresi boyunca test edilmiştir (168-169). Antikoagülasyonun kanıta dayalı tanısal stratejilere uyulmadan kesilmesiyle üç aylık takip süresi boyunca VTE ataklarında tekrarlama ve ani kardiyak ölüm geliştiği tespit edilmiştir (170).

2.10.1.Şok veya Hipotansiyonun Eşlik Ettiği PE Şüphesi

PE şüphesi ile başvuran hastalarda şok ve hipotansiyon sıkıntılı bir durumdur ve bu hastalarda kesin tanının PE olma olasılığı yüksektir. Ayırıcı tanı için akut kapak yetmezliği,

kardiyak tamponad, aort diseksiyonu ve akut koroner sendrom gibi hastalıklara da dikkat etmek gerekir. Akut PE hastasında hemodinamik anstabilitenin nedeni akut pulmoner hipertansiyon ve RV disfonksiyonu olduğu için en yararlı başlangıç testi yatak başı yapılabilecek transtorasik EKO'dur. Anstabil bir hastada ekokardiyografide RV disfonksiyonunun tespit edilmesi daha fazla teste gerek kalmadan reperfüzyon tedavisine başlamak için yeterlidir. Nadir olarak görülen sağ boşluklarda trombus tedaviye başlama kararını daha da netleştirir (171-174).

Tanıda yardımcı olabilecek diğer yatak başı görüntüleme testleri pulmoner arter ve dallarını görüntüleyebilen transözegafiyal ekokardiyografi (TEE) ve proksimal DVT' yi saptayabilen kompresyon USG'dir. Hasta stabil hale geldikten sonra BT pulmoner anjiyografi ile kesin tanıyı koymak gerekir (1,175,176).

AKS (Akut koroner sendrom) düşünülerek anjiyografi laboratuvarına alınan hastada koroner damarlarda trombus yok ise PE'nin ayırıcı tanısı için pulmoner anjiyografi yapılabilir. Böylece hem pulmoner damarlar görüntülenmesi sağlanmış, hem de tedavi yapılmış olur. (1).

2.10.2.Şok veya Hipotansiyonun Eşlik Etmediği PE Şüphesi

Pulmoner anjiyografi şüpheli PE olgularında ana görüntüleme testi gibi görünse de negatif sonuçlar azımsanamayacak kadar fazladır; bu nedenle ilk basamak test olarak BTPA'yı düşünmemek gerekir (1). PE düşündürecek şikayetler ile acil servise başvuran hastalarda klinik olasılık değerlendirilmesi ve D-dimer ölçümü akıllıca bir yöntemdir. Bu sayede hastaların yaklaşık %30 kadarı gereksiz tetkikler yapılmadan ayrıştırılmış olur (177). Üç aylık tromboembolik risk tedaviye başlanmadan takip edilen hastalarda %1'in altında bulunmuştur (1, 177,178).

Yüksek klinik olasılığa sahip hastalarda D-dimer ölçümü gereksizdir çünkü bu grup hastalarda D-dimerin negatif prediktif değeri düşüktür (179). Başka nedenlerle hastanede yatan, özellikle ek hastalığı olan ve ileri yaş grubundaki hastalarda şüpheli PE olgularında klinik olasılık değerlendirilmesinin ve D-dimer ölçümünün yararı azdır (2).

MDBT anjiyografi yüksek klinik olasılıklı hastalarda ilk; D-dimer değeri yüksek olanlarda ikinci basamak testtir. Pulmoner damar ağının en azından segmental seviyesinde trombus görüntülenmesi PE tanısını koydurur (153). Klinik olasılığı yüksek fakat yanlış

negatif MDBT sonuçları olması durumu nadirdir ve bu hastalarda üç aylık tromboembolik risk düşüktür (180).

2.10.3. Belirsizlik Alanları

Kayda değer gelişmelere rağmen PE'de hala belirsiz konular bulunmaktadır. Subsegmental embolilerde MDBT'nin klinik önemi ve tanısal değeri tartışmalıdır; hala belli bir standardizasyon sağlanamamıştır (1).

En son yayınlanan ESC pulmoner emboli klavuzuna göre PE için giderek artan bir aşırı tanı söz konusudur. Yapılan bir çalışmada (2018) BT pulmoner anjiyografinin PE tanısında referans olmasına rağmen; BTPA uygulanamayan hastaların klinik yönteminde Akciğer perfüzyon sintigrafisinin yeri olduğu bulunmuştur. Ayrıca antikoagülan tedavi gerekip gerekmediğinin ayırımında sintigrafinin yüksek potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir (181). Yapılan başka bir çalışmada ise tanı yöntemi ne olursa olsun hastaların üç aylık sonuçlarında bir değişiklik görülmemiştir (182). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda BT kullanılmaya başlandıktan sonra PE görülme sıklığında %80 oranında artış olmasına rağmen, mortalite de bir değişiklik görülmemiştir (183,184).

İnsidental PE hastalarında tedavi gerekip gerekmediği hususunda anlaşmazlıklar vardır. Ancak bazı uzmanlar kanser hastalarında ve proksimal trombüslerde tedavi gerektiğini düşünmektedirler (164). Bauer ve arkadaşları (2019) kanser hastalarında insidental ve subsegmental PE tespit edildiğinde, en az üç ay süreyle antikoagülasyon kullanımını önermektedirler. Çünkü bu grup hastalarda antikoagülasyon kullanımı olmadığında pıhtının yayılımı veya tekrarlaması sonucu semptomatik PE gelişme riski yüksektir. Şüpheli PE olgularında kompresyon USG'nin yeri daha da açıklığa kavuşturulmaktadır (1).

Travma kaynaklı olmayan göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda koroner arter hastalığı, PE ve Aort diseksiyonu ayırımında BT anjiyografi yararlıdır, koroner arter hastalığının saptanmasını sağlayabilir (186). Bununla birlikte prevalansı düşük olan PE ve Aort diseksiyonu için böyle bir teşhis yaklaşımının yararları ve zararları göz önüne alınıp, ayrıntılı bir değerlendirilme gerekmektedir (1).

2.11. Prognostik Değerlendirme Stratejileri

2.11.1.Klinik Parametreler

Akut sağ ventrikül disfonksiyonu, akut PE'de gidişatı belirleyebilir. Klinik semptomlar ve kardiyolojenik şok, persistan arteriyel hipotansiyon gibi akut RV yetersizliği bulguları erken mortalite riskinin yüksek olabileceğini gösterir. Ayrıca önceden var olan komorbid hastalıklar, senkop ve taşikardi de kötü prognoz ile ilişkilidir (1).

Yapılan çeşitli araştırmalar sonucu ICOPER, RIETE, PESI, HESTIA kriterleri gibi prognozu belirlemede çeşitli algoritmalar önerilmiştir. Bunlardan ICOPER (Cooperative Pulmonary Embolism Registry); prognostik değerleri 70 yaş üzerinde olmak, sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olması, solunum sayısının >20/dk'dan fazla olması, kanser, kronik kalp yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığına (KOA) sahip olmak olarak tanımlanmıştır (187). RIETE (In the Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembolica venosa) çalışmasında akut VTE'de ilk üç ay içerisinde nörolojik hastalıklara bağlı immobilizasyon, yaş (>75) ve kanserden bağımsız olarak ölüm riskinde artış olduğu bulunmuştur (188,189). Ayrıca PE'ye ek olarak DVT olmasının da ilk üç ay içerisinde gerçekleşen ölümden etkisi olduğu bildirilmiştir (190).

PESI (the pulmonary embolism severity index) prognostik değerlendirmede kullanılan en kapsamlı onaylanmış skordur (Tablo 9). Bunun nedeni PESI'nin 30 günlük mortalitede düşük riskli hasta grubunu belirlemede olan başarısıdır. Sınıf I ve II düşük riskli hasta grubunda yer almaktadır (1,191).Yapılan çalışmalarda 30 günlük sonuçları belirlemede PESI'nin eski Cenevre prognostik skorundan daha başarılı olduğu gösterilmiştir (192,193).

Tablo 9. Pulmonary Embolism Severity Indexs (PESI)**Kaynak:**ESC Guidelines,European Heart Journal Advance Access published August 29, 2014

Parametre	Orijinal versiyon	Basitleştirilmiş versiyon
Yaş	+(Yaş)	1 puan (80 yaş üstü)
Erkek cinsiyet	+10 Puan	-
Bozulmuş Mental Durum	+60 puan	-
Nabız ≥ 110 / dk	+20 Puan	1 Puan
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg	+30 Puan	1 Puan
Solunum sayısı > 30/dk	+20 Puan	-
Vücut ısı < 36°	+20 Puan	-
Arteriyel oksijen saturasyonu < %90	+20 Puan	1 Puan
Kanser	+30 Puan	1 Puan
Kronik akciğer hastalığı	+10 Puan	1 Puan
KKY	+10 Puan	
	Risk	değerlendirilmesi
	Sınıf I=> ≤ 65 puan 30 günlük mortalite çok düşük (%0-1,6) Sınıf II=> 66-85 puan Düşük mortalite riski (%1,7-3,5) Sınıf III => 86-105 puan Orta mortalite riski (%3,2-7,1) Sınıf IV=>106-125 puan Yüksek mortalite riski (%4,0-11,4) Sınıf V=>>125 puan Çok yüksek mortalite riski (%10-24,6)	0 puan=> 30 günlük mortalite riski %1,0 ≤ 1 puan=> 30 günlük mortalite riski %10,9

Onbir farklı değişkeni olan orjinal PESI'nin karmaşıklığını gidermek için daha basit olan sPESI geliştirilmiştir (194,195). 30 günlük prognozu belirlemede sPESI'nin şok indeksinden (sistolik kan basıncı/kalp hızı) daha iyi olduğu bildirilmiştir. Bunda görüntüleme ve laboratuvar parametlerini birleştirerek yüksek riskli hastaları dışlaması etkindir (196). sPESI; yaş (> 80 yıl), kanser, kronik kalp yetmezliği veya kronik akciğer hastalığı, sistolik kan basıncı (<100 mmHg), arteriyel oksijen saturasyonu <% 90 olarak 6 parametreyi içermektedir. Sıfır puan alan hastalar için olumsuz sonuç dışlansa da 1 ya da üzeri puan alan hastaların risk değerlendirmesinde doğruluğu tartışmalıdır (194). sPESI ve orijinal PESI'nin 30 günlük mortaliteyi öngörmeye benzer prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (197).

sPESI'ye Troponin değerlerinin eklenmesiyle özellikle düşük riskli hastalarda ek prognostik bilgi sağlanmıştır (198,199).

Son yıllarda öne sürülen HESTIA kriterlerinin, risk sınıflandırması ve 30 günlük mortaliteyi öngörmeye sPESI ile benzer etkinlikte olduğu bulunmuştur. Hestia kriterleri; hemodinamik anstabilite, oksijen tedavisi ihtiyacı, organ yetmezliği, kanama riski ve hastanede yatmayı gerektirecek diğer tıbbi ya da sosyal durumları değerlendirerek, hangi hastaların ayakta tedavi edilebileceği konusunda fikir sunar (200,201).

Düşük riskli hasta grubunda PESI, sPESI ve HESTIA kriterleri kullanılabilirken; orta ve yüksek risk taşıyan hasta grubunda PREP skoru, FAST skoru, PROTECT çoklu marka endeksi, Bova skoru kullanılabilir. Ancak bu skorlama sistemlerinin hasta yönetimi için klinik etkileri açığa çıkarılamamıştır (202).

2.11.2. Ekokardiyografi veya BT Pulmoner Anjiyografi ile RV Görüntüleme

Yapılan çalışmalarda hemodinamik stabilitesi olan hastalarda EKO ile saptanan RV disfonksiyonun kısa süreli mortalite göstergesi olduğunu iddia edilmiştir, ancak bu durumun pozitif prediktif değerinin düşük olduğu gösterilmiştir (203,204). RV disfonksiyonuna ek olarak EKO'da görülen, foramen ovaleden sağdan sola şantın ve sağ boşluklarda trombusun akut PE'li hastalarda artmış mortalite ile alakalı olabileceği düşünülmektedir (173,205). BT anjiyografide kalbin dört odacıklı görüntüsü, RV genişlemesinin ve disfonksiyonun bir belirtisi olarak düşünülebilir (1). Becattini ve arkadaşları (2014) tarafından yapılan bir çalışmada BTPA'da tespit edilen RV genişlemesinin 30 günlük mortalitede riskinde 2 kat artışa neden olduğu iddia edilmiştir (206). Ancak RV disfonksiyonun belirlenmesinde EKO ve BTPA'dan hangisinin kullanılacağı konusunda bir netlik saptanamamıştır ama orta riskli hastalarda EKO ve BTPA kriterlerinin kombinasyonunun önerildiği çalışmalar bulunmaktadır (202).

2.11.3. Laboratuvar testleri ve biyobelirteçler

Sağ ventrikül basıncının artmasıyla miyokard hücreleri gerilir ve BNP, NTpro-BNP salgılanır. Bu natriüretik peptidlerin seviyeleri akut PE'de hemodinamik durumu ve RV disfonksiyonun derecesini gösterebilir (207). Yapılan bir çalışmada akut PE tanısı konulan hastaların %51'inde BNP ve NTpro-BNP seviyelerinin arttığı; bu hastaların da %10'unda erken ölüm riski, %23'ünde ise olumsuz klinik sonuç görüldüğü bulunmuştur (208). Yüksek

riskin belirlenmesi için en uygun NT-proBNP cut-off değeri 600 pg/mL olarak tespit edilmiştir (209). Düşük BNP veya NT-proBNP seviyeleri kısa dönemde iyi klinik sonuç verecek hastaları gösterebilir (210).

Masif PE sonucu ölen hastaların yapılan otopsisinde, koroner arterler patent olmasına rağmen transmural RV infarktüsü tespit edilmiştir. PE tanılı hastalarda başvuru anında bakılan plazma troponin seviyelerinde yüksekliğin kötü prognoz ile ilgili olduğu bulunmuştur (1). Orta riskli PE hastalarında miyokard hasarını belirlemek için kardiyak biyobelirteçlerinin kullanımını önerilmektedir (202).

H-FABP'm (heart-type fatty acid-binding protein) erken miyokard hasarının bir belirleyicisi olduğu ve akut PE'de prognostik değere sahip olduğu bulunmuştur (1,211). Pozitif bir değere sahip H-FABP, senkop ve taşikardiyi içeren basit bir skorun ekokardiyografide tespit edilen RV disfonksiyonuna benzer prognostik değere sahip olduğu iddia edilmiştir (1). Dellas ve arkadaşlarının (2018) yaptığı bir çalışmada; H-FABP'in normotansif PE hastalarında risk sınıflandırması için uygun olduğu ve yüksek risk taşıyan hastaları da bulabileceği düşünülmüş; bu nedenle yeni ESC algoritmasına dahil edilebileceği iddia edilmiştir (212).

Kostrubiec ve arkadaşlarının (2019) tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) akut PE'de prognostik değerini belirlemek için yaptığı çalışmada; eGFR ≤ 60 mL / dak / 1.73 m² değerinde olduğunda tüm nedenlere bağlı 30-180 günlük ölüm ve kanamayı öngördüğünü tespit etmişlerdir. Ayrıca mevcut olan ESC risk sınıflandırma algoritmasında eGFR ilave edildiğinde düşük ya da yüksek riskli hasta grubunun tanınmasını da geliştirebileceğini iddia etmişlerdir. eGFR'nin akut PE risk değerlendirilmesine ilave edilmesi gerektiğini savunmuşlardır (213). Trimaille ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmada da buna benzer sonuçlar bulunmuştur (214).

Firoozehi ve arkadaşlarının (2018) akut PE'de 30 günlük mortaliteyle serum sodyum düzeyinin anlamı ile ilgili yaptığı çalışmada hiponatremisi olan hastalarda, hiponatreminin klinik seyir ve 30 günlük mortalitede olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Yazarlar bunu hemodinamik bozukluğa bağlı nörohumoral sistemin aktive olmasına bağlamıştır (215).

Yapılan bazı çalışmalarda yüksek D-dimer seviyesinin kısa vadeli mortalite ile ilişkili olduğu; D-dimer seviyesi 1500 ng/mL altında ise üç aylık mortaliteyi öngörmeye %99 negatif prediktif değere sahip olduğu bulunmuştur (1). Ayrıca yapılan çalışmalarda laktat seviyesinin de prognozu öngörmeye yararlı olabileceği bulunmuştur (113,114).

Ramjug ve arkadaşları (2019) yaptıkları araştırmada "Copeptin" (Arginin-Vazopresin'in pro hormon fazında C-terminal kısmı) seviyelerinin PE'de tromboembolik yükün şiddetini yansıttığını ve komplikasyon gelişen popülasyonda daha yüksek seviyelerde olduğu iddia edilmiştir (211).

Tablo 10. PE Hastalarında Erken Mortalite Riskine Göre Sınıflandırma

Erken mortalite riski	Risk parametreleri ve skorları			
	Hipotansiyon ya da şok	PESI sınıf III-V veya sPESI ≥ 1	RV disfonksiyonu bulguları	Kardiyak enzim sonuçları
Yüksek	+	+	+	+
Orta	Orta-yüksek	-	+	Her ikisi de pozitif
	Orta-düşük	-	+	İkisinden biri ya da hiçbiri pozitif
Düşük	-	-	İsteğe bağlı değerlendirilmesi; Her ikisi de negatif	

2.11.4. Kombine Değerlendirme

Yüksek riskli klinik skor, RV disfonksiyonu ya da kardiyak biyobelirteçlerin yüksek olması gibi durumların hiçbirinin tek başına normotansif PE hastasında erken prognoz riskini öngörmeye netliği yoktur ancak bu yöntemlerin kombine edilmesinin prognostik değerlendirme sürecini güçlendirebileceği düşünülmektedir (2).

2.11.5. Prognostik Değerlendirme Stratejisi

Akut PE hastalarında ilk 30 günlük kötü prognozu belirlemek için PE kaynaklı risk, hastanın klinik durumu ve komorbid hastalıkları dikkate alınmalıdır. Hemodinamik anstabilitesi olan (şok ya da hipotansiyon nedeniyle) hastalar yüksek risk grubuna girerler ve bu hastalara PE tanısı konulduğunda reperfüzyon tedavisine başlanır (1,2). Hemodinamik stabilitesi olan hastalarda risk değerlendirilmesi tanı konulur konulmaz yapılır. Bu hastalarda

tercihen orta ve düşük risk ayırımını yapmak için tercihen PESI veya sPESI risk skorlamasından yararlanılmalıdır. PESI sınıf I-II veya sPESI=0 olara hesaplanan hastalar düşük riskli olurken PESI III-IV veya sPESI ≥ 1 hesaplanan hastalar orta riskli kabul edilir (1,2). Orta risk olarak hesaplanan hastalarda RV disfonksiyonu ve yüksek kardiyak biyobelirtece sahip olanlar yüksek riskli gruba dâhil edilir. Orta-yüksek riskli grupta erken kötü prognoz düşünüldüğü için antikoagülan tedavi ile yakın izlem yapılması; hemodinamik anstabilite gerçekleşirse kurtarıcı reperfüzyon tedavisinin uygulanması önerilmektedir (216).

2.12. Pulmoner Embolide Tedavi Yöntemleri

2.12.1. Genel Destek Tedavisi

Yüksek riskli PE hastalarında akut sağ ventrikül yetmezliği başta gelen ölüm sebebidir. Bu nedenle RV yetmezliği gelişen PE hastalarında destek tedavisi hayati değere sahiptir. Yapılan çalışmalarda hacim genişletilmesi için yapılan agresif bir tedavinin faydası olmadığına hatta sağ ventrikülün aşırı gerilmesi ve kontraktilesinin azalmasıyla RV fonksiyonunda bozulmanın daha da hızlı gelişebileceği söylenmektedir (217). Diğer yandan daha yavaş yapılan bir sıvı (500 ml gibi) tedavisinin kardiyak indeksi düşük ya da normal olan hastalarda kalp indeksini attırmaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir (218).

Girişimsel reperfüzyon tedavisine ve cerrahi-farmakolojik tedaviye başlanana kadar ya da bunlara ek olarak vazopressörlerin kullanımı gereklidir (1). Vazopressör tedavi olarak en sık tercih edilen ajanlardan biri olan norepinefrin periferik damarlarda alfa reseptör stimülasyonu ve sistemik kan basıncında artış ile koroner perfüzyonu iyileştirirken; doğrudan pozitif inotropik etkisiyle RV fonksiyonunu arttırabilir. Bununla birlikte hipotansif hastalarda kullanılırken dikkatli olunması gereklidir (219). Kan basıncı normal olan ve düşük kalp indeksi olan PE hastalarında dobutamin ya da dopamin tercih edilebilir. Fakat bu ilaçlar, kalp indeksini fizyolojik sınırın üstüne çıkartarak kan akışını açık damardan tıkanmış damara doğru yeniden dağıtarak ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu arttırabilir (219). Sistemik vazodilatör etkisi olmayan epinefrin PE ve şok hastalarında yarar sağlayabilir (1).

Trombolitik tedavi veya embolektomi uygulamasında kontrendikasyon ya da gecikme söz konusu olan hastalarda vazopressörlere bağlı gelişen hipotansiyon ve şok durumu devam ediyorsa vazodilatatör tedavi denenebilir (2). Pulmoner arter basıncını ve vasküler direnci azaltan nitrik oksit, sildenafil prostosiklin ve levosimendan gibi vazodilatörler sadece

pulmoner vasküler sisteme özgül olmadıkları ve sistemik etki edebilecekleri için dikkatli kullanılmalıdır (1). Vazodilatatörler içinde inhale nitrik oksit kardiyak indeksi arttırması ve pulmoner arter basıncını düşürmesiyle en yararlı ajandır (220). Levosimendan ise pulmoner arterlerde dilatasyon yaparak ve RV kontraktilesini arttırarak pulmoner arter basıncını düşürebilir (221).

Pulmoner embolide hipoksemi ve hipokapni sık görülmesine rağmen çoğu vakada orta şiddette seyredir. Bu durum genellikle nazal ya da maske ile verilebilecek oksijen tedavisi ile geri çevrilebilir. Oksijen tedavisi ile sağ ventrikül iskemisinin ve artan pulmoner vasküler direncin kötüleşmesi önlenir (2). Yapılan bu tedaviye rağmen solunum yetmezliği tablosu derinleştiğinde oksijen tedavisi mekanik ventilasyon desteği ile verilebilir ancak intratorasik basıncı arttırarak kalbe olan venöz dönüşü azaltabilir ve yaptığı hiperinflasyon ile vasküler direnci arttırarak sağ ventrikül disfonksiyonu oluşturabilir. Bu nedenle Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı (PEEP) dikkatli ayarlanmalıdır. Plato basıncını 30 cmH₂O altında tutmak için düşük tidal hacim (yaklaşık 6 ml/kg) kullanılmalıdır (1).

Seçili pulmoner emboli vakalarında ekstrakorporal kardiyopulmoner destek etkili bir yöntem olabilir (222). Kjaergaard ve arkadaşları (2019) yaptığı çalışmada masif PE hastalarında ECMO cihazının kesin tedavi için zaman kazandırabileceğini ve hayat kurtarabileceğini savunmuşlardır (223). Yapılan başka bir çalışmada Meneveau ve arkadaşları (2018) fibrinoliz ve reperfüzyon uygulanmayan ECMO'lu PE hastalarında mortalitenin yüksek olduğunu bulmuş ve ECMO'nun embolektomi uygulanan hastalarda tamamlayıcı bir tedavi olduğunu iddia etmişlerdir (224).

2.12.2. Antikoagülasyon

Akut PE'de erken ölümü ve yeniden emboli gelişmesini engellemek amacıyla antikoagülanlar kullanılır. Standart tedavi süresi en az olan 3 ay olan antikoagülanların ilk 5-10 gününde parenteral olarak standart heparin (UFH-Anfraksiyone heparin), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya fondaparinux gibi ajanlar kullanılır. Parenteral heparine ya bir K vitamini antagonisti ya da dabigatran, edoksaban gibi yeni kuşak oral antikoagülanlar ile birlikte başlanmalıdır. Rivaroksaban veya apiksaban gibi oral yoldan kullanılan ajanlara doğrudan başlanabileceği gibi birkaç günlük UFH, DMAH ya da fondaparinux uygulamasından sonra da başlanabilir. Bu durumda akut faz tedavisi rivaroksaban için ilk 3

hafta, apiksaban için ilk 7 gün boyunca artan oral dozlarla olur. Seçilmiş vakalarda nüks riskine karşı 3 aydan daha fazla hatta ömür boyu antikoagülan kullanımı gerekebilir (1).

Latham ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmada submasif pulmoner embolide antikoagülasyon tedavisine ek olarak tromboliz uygulamasının hastanede kalış süresinde, kanama olaylarında ve mortalite üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı bulunmuştur.

2.12.2.1 Parenteral antikogulasyon

Yüksek ve orta riskli grupta yer alan hastalara parenteral antikoagülasyona tanı için yapılan testlerin sonuçlarını beklemeden hemen başlanmalıdır (1). Acil koagülasyon için standart heparin (intravenöz-iv), DMAH (subkutanöz-sc) ve fondaparinux (subkutanöz-sc) tercih edilebilir. Bu grup ilaçların heparine bağlı trombositopeni (HIT) oluşturma riski düşüktür (226-229).

Standart heparin (UFH) akut PE tedavisinde önemli bir ajandır. Oluşan pıhtıyı çözemesi de pıhtının ilerlemesini önlediği ya da yavaşlattığı için mortaliteyi azaltabilir. Yeniden emboli gelişimini engelleme gibi etkisi de vardır (119). Heparin etkisini antitrombin-III üzerinden gösterir. Antitrombin-III'e bağlanarak faktör Xa'yı inaktive eder ve trombinin aktifleşmesini engeller (2). Heparin primer reperfüzyon düşünülen hastalar için önerildiği gibi morbid obez ve ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30ml/dk) olan hastalarda da avantajlıdır. Söz konusu olan bu avantaj yarı ömrünün kısa (30 dk-3 saat) olmasına, antidotu (protomin) olmasına ve antikoagülan etkilerinin kolay izlenmesine bağlıdır. Aktive parsiyel tromboplastin süresine (aPTT) göre doz ayarlaması yapılmaktadır (230). Heparin IV veya subkutan yolla uygulansa da intravenöz bir seferde yükleme dozu yapıldıktan sonra sürekli infüzyon tercih edilir (2). Özellikle trombolitik tedavi sonrasında ya da embolektomi uygulanacak hastalarda intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır (2).

Stabil hastada heparin yükleme dozu olarak 80 IU/kg IV bolus uygulanır ve sonrasında 18 IU/kg/sa veya 1300 IU/sa olacak şekilde infüzyona başlanır. Tedaviye başlamadan kontrol aPTT değerine bakmak gerekir. Yükleme dozu sonrası 4-6 saat sonra aPTT değerine bakılır, aPTT kontrol değeri 1,5-2,5 arasında olacak şekilde heparin infüzyon dozu ayarlanır (119). Subkutan uygulamada ise aPTT takibine gerek yoktur. Heparine subkutan 333 IU/kg yükleme dozundan sonra günde iki defa 250 IU/kg subkutan dozunda devam edilir. İlk 24 saat içinde tedaviye warfarin eklenir ve INR değeri 2,0-3,0 olduğunda heparin kesilir (2).

Heparinin en sık yan etkisi kanama olmasına karşın major bir kanama görülme sıklığı %0,2'dir (231). Bununla birlikte karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, son bir ay içerisinde cerrahi öyküsü, trombositopeni (50.000/mm³), uzamış aPTT ve başka bir antiagregan (aspirin, klopidoğrel gibi) kullanımı durumlarında kanama riski daha da artar. Diğer görülen yan etkiler ise heparine bağlı trombositopeni (HIT), heparin direnci, deri döküntüleri, hiperkalemi, hipersensitivite reaksiyonları ve osteoporozdur (2).

Tablo 11. Akut PE'de vücut ağırlığına göre UFH uygulaması

Değişken	Heparin dozu
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus, ardından 18 IU/kg/saat infüzyon
aPTT <35 sn (1,2xkontrol)	80 IU/kg bolus ardından infüzyon hızı 4 IU/kg/saat artırılır
aPTT 35-45 sn (1,2-1,5xkontrol)	40 IU/kg bolus ardından infüzyon hızı 2 IU/kg/saat artırılır
aPTT 46-70 sn (1,5-2,3xkontrol)	Heparin dozunda değişiklik yapılmaz
aPTT 71-90 sn (2,3-3,0xkontrol)	İnfüzyon hızı 2 IU/kg/saat azaltılır
aPTT >90 sn (>3,0xkontrol)	İnfüzyon 1 saat durdurulur ardından 3 IU/kg/saat azaltılır

aPTT:Aktive tromboplastin zamanı

Heparinin en sık yan etkisi kanama olmasına karşın major bir kanama görülme sıklığı %0,2'dir (231). Ancak karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, son bir ay içerisinde cerrahi öyküsü, trombositopeni (50.000/mm³), uzamış aPTT ve başka bir antiagregan (aspirin,klopidoğrel gibi) kullanımı durumlarında kanama riski daha da artar. Diğer görülen yan etkiler ise heparine bağlı trombositopeni (HIT), heparin direnci, deri döküntüleri, hiperkalemi, hipersensitivite reaksiyonları ve osteoporozdur (2).

Hayati risk oluşturmayan PE vakalarında UFH yerine düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) tercih edilebilir. DMAH subkutan yolla uygulanır ve sadece antitrombini aktive ederek antikoagülan etki eder. Kanama ve trombositopeni gibi komplikasyon gelişim riski daha düşüktür (119). DMAH'in aktivitesini belirlemek için rutin izleme gerek yoktur ancak gebelikte Anti-faktör Xa seviyelerinin periyodik ölçümü ile aktivite belirlenmesi yapılabilir (232). Anti-faktör Xa seviyesi son enjeksiyondan 4 saat sonra ölçülmeli ve hedef değer günde iki kez uygulama için 0,6-1,0 IU / mL ve günde bir kez uygulama için 1,0-2,0 IU / mL olmalıdır (233). Akut PE'de en sık tercih edilen DMAH'ler enoksaparin, fondaparinux, tinzaparin, dalteparin ve nadroparindir (1) (Tablo 11).

Selektif faktör Xa inhibitörü olan fondaparinuks günde bir kez vücut ağırlığına göre doz ayarlaması yapılarak subkutan yolla uygulanır ve monitorize edilmesine gerek yoktur. Venöz tromboembolizmde hem tedavi hem de profilaksi için kullanılabilir. Hemodinamisi stabil olan akut PE hastalarında IV heparin kadar etkili ve güvenilir bulunmuştur (1,2). Fondaparinuks heparine bağlı trombositopeniye (HIT) neden olmaz ve HIT vakalarında kullanılabilir (234). Fondaparinuks vücutta biriktiği ve kanama riskini arttırdığı için ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Bu nedenle kreatinin klirensi 30-50 ml/dk olan hastalarda doz yarıya kadar azaltılmalıdır (235).

Tablo 12. Pulmoner embolide kullanılan DMAH

Antikoagülan	Doz	Kullanım sıklığı
Enoksaparin	1,0 mg/kg	12 saatte bir
	1,5 mg/kg	Günde bir defa
Fondaparinux	5 mg (vücut ağırlığı <50 kg)	Günde bir defa
	7,5mg(vücut ağırlığı50-100 kg)	
	10 mg (vücut ağırlığı >100 kg)	
Dalteparin	100 IU/kg	12 saatte bir
	200 IU/kg	Günde bir defa
Tinzaparin	175 IU/kg	Günde bir defa
Nadroparin	86 IU/kg	12 saatte bir
	171 IU/kg	Günde bir defa

2.11.2.2. Vitamin K antagonistleri

Oral antikoagülanlara olabilecek en kısa sürede ve parenteral antikoagülanlarla aynı günde başlanmalıdır. Vitamin K antagonistleri (VKA) yıllardır oral antikoagülasyonda altın standarttır. Warfarin, asenokumarol, fenprokumon, fenindion, flunidion PE'de kullanılan VKA'lardır. Bunlardan en çok tercih edilen ve en yaygın olan warfarindir (236). Vitamin K antagonistleri UFH, DMAH ya da fondaparinuks ile birlikte ard arda iki gün bakılan international normalized ratio (INR) değeri 2,0-3,0 olana kadar en az 5 gün kullanılmalıdır (1).

Warfarin karaciğerde yapılan K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerini (faktör II, VII, IX ve X) sentez aşamasında inhibe ederek etki gösterir. VKA pıhtılaşma faktörlerinin yanında

antikoagülan etki yapan protein C ve protein S'yi de inhibe ettiği için tek başına antikoagülan tedavi başlangıcında kullanılmamalıdır (2). Warfarine hastane yatışı gerekmeyen 60 yaş altındaki hastalarda 10 mg dozunda, yatış gereken yaşlı hastalarda 5 mg dozunda başlanır. Günlük doz hedeflenen INR'ye (2,0-3,0) göre 5-7 gün içerisinde ayarlanır (237,238). İstenilen INR düzeyine ulaştıktan sonra ilk ay için haftada bir, sonraki ay için 15 günde bir ve üçüncü ay için aylık kontrol ölçümleri gereklidir (239). Konjestif kalp yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, gastrointestinal pasajın hızlandığı durumlarda, diyetle K vitamini alımı (örneğin yeşil yapraklı sebze ağırlıklı beslenme) arttığında ya da azaldığında INR ölçümü daha sık yapılmalıdır (2).

Warfarinin en sık görülen yan etkisi kanama, en ciddi yan etkisi ise major kanamadır. Vücutta her bölgede (intrakraniyal, gastrointestinal, göz içi kanama, hemartroz gibi) major bir kanama oluşabilir (240). Karaciğer testlerinde bozulma, ürtiker, dermatit ve alopesi gibi yan etkiler daha seyrek gözükür. VKA özellikle ilk trimesterde teratojeniktir. Oral antikoagülanlar süte geçmesine rağmen bebekte kanama riski oluşturmazlar. Warfarin birçok ilaç ve besinle etkileşimde bulunduğundan doz ayarlamasına dikkat etmek gerekir (2).

Bazı hastalarda warfarin dozu günlük 15 mg veya haftalık 105 mg gibi bir dozajda olmasına rağmen istenilen INR seviyesi elde edilemez. Bu durumda warfarin direnci söz konusudur ve farmakogenetik testler ile VCORC1 (vitamin K epoksi redüktaz kompleksi subunit 1) veya CYP2C9 (sitokrom p450 2C9) genlerine bakılması gereklidir (241). Eğer bu genlerde bir polimorfizm varsa tedaviye; takip yapılabilecekse daha yüksek bir dozla (145 mg/hafta) veya takip yapılamayacak ise DMAH veya yeni kuşak antikoagülanlar ile devam edilmesi uygun olacaktır (2).

2.12.2.3. Yeni ya da Direkt Oral Antikoagülanlar

VTE tedavisi için rivaroksaban, apiksaban, edoksaban (direkt faktör Xa inhibitörleri) ve dabigatran (direkt trombin [faktör II] inhibitör) olmak üzere dört tane yeni geliştirilen antikoagülan vardır (242). Yeni oral antikoagülanlar ikinci bir ilaç ile köprüleme ve laboratuvar izlem gerektirmezler (243). Hızlı etki etmesi, oral kullanılması, eliminasyonunun hızlı olması, intrakraniyal kanama riskinin düşük olması, az miktarda yiyecek ve içecek etkileşimi olması gibi de avantajlı durumları vardır (2). Ancak bu ilaçların antidotları yoktur ve kısa ömürlü olduklarından birkaç doz atlandığında etkileri kaybolur. Böbrek yetmezliğinde, kanser hastalarda, gebelerde, emziren kadınlarda, masif PE olgularında kullanımı

önerilmez(244,245). Yaşlılarda ve komorbid hastalığı birden çok olanlarda kanama riski arttığı için dikkatli kullanım gerektirmektedirler. (2)

2.12.2.3.1.Rivaroksaban

Direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban hem karaciğer hem de böbrek yoluyla vücuttan atılır. Oral yolla alımı takiben 2-4 saat içerisinde maksimum kan düzeyine ulaşır. Nonmasif PE için akut dönemde ilk 3 hafta günde 2 defa 15 mg, sonrasında günde tek seferde 20 mg dozunda alınır (2,248). Kreatinin klirensine göre doz ayarlaması yapılır; kreatinin klirensi (CrCL) > 50 ml/dk olan hastalarda 20 mg/gün, <50 ml/dk olan hastalarda 15 mg/gün olarak kullanılır. Şiddetli böbrek yetmezliğinde (CrCL <15ml/gün olduğunda) kullanılmamalıdır (2). Rivaroksaban elektif kalça veya diz artroplastisinden sonra VTE profilaksinde ve atrial fibrilasyonu olan hastalarda inme riskini önleme için lisanslıdır (249).

2.12.2.3.2.Dabigatran eteksilat

Direkt trombin inhibitörü olan dabigatran eteksilat böbreklerden atılır. Maksimum kan düzeyine alımdan 1-2 saat sonra erişen ajanın yarılanma ömrü 12-17 saattir (2). Akut VTE’de etkinliği ile ilgili yeterince çalışma olmamasına rağmen; dabigatranın VTE profilaksisinde warfarin kadar etkili olduğu ve daha düşük kanama riski olduğu bulunmuştur (251-253). Nonmasif PE hastalarında idame tedavi dozu günde iki defa 150 mg şeklindedir. Yaşlılarda (>80 yaş), gastrit, reflü, özefajit gibi gastrointestinal hastalığı olanlarda günde iki defa 110 mg önerilmektedir. Kreatinin klirensi 30 mL/dk’nın altında olanlarda kontrendikedir (2).

2.12.2.3.3.Apiksaban

Direkt faktör Xa inhibitörü olan ve oral kullanılan apiksabanın nonmasif PE’de akut dönemde (7 gün boyunca) kullanımı günde iki sefer 10 mg, uzun dönemde kullanımı günde iki sefer 5 mg şeklindedir (2). Apiksabanın akut dönemde standart tedavi ile benzer etkinliği vardır (254).

2.12.2.3.4.Edoksaban

Oral kullanılan ve direkt faktör Xa inhibitörü olan edoksabanın yarı ömrü 8-10 saattir (2). Yapılan çalışmalar sonucunda akut PE’de en az beş gün yapılan heparin tedavisinin devamında günlük 60 mg tek doz edoksabanın kullanılmasının warfarin kadar etkili olduğu bulunmuş; buna ilaveten daha az kanama riski oluşturduğu bildirilmiştir (257,258).

2.12.3. Trombolitik Tedavi

Trombolitik tedavi ciddi ya da masif PE olan hastalarda heparinden daha hızlı pıhtıyı çözebilir ve pulmoner perfüzyonun düzelmesini sağlayabilir. Ayrıca PE'ye bağlı mortalite oranını azalttığına dair kanıtlar vardır (259). Pulmoner damarlardaki tıkanıklığın erken dönemde çözülmesi pulmoner arter basıncında ve direncinde seri bir şekilde düşüşe; böylece RV fonksiyonunda iyileşmeye yol açar (260). Trombolitik tedavinin kısa vadede yararları bilinse de uzun dönem yararları belirsizdir (261). Yapılan bir çalışma sonucunda orta ve yüksek riskli hasta grubunda uygulanan trombolitik tedavinin uzun vadeli mortaliteyi etkilemediği, persistan RV disfonksiyonunu, rezidüel dispneyi, fonksiyonel kısıtlanmayı ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu azaltmadığı görülmüştür (262).

Kardiyojenik şok veya hipovolemi, sepsis, yeni saptanan aritmi gibi nedenlere bağlı olmayan hipotansiyon (SKB <90 mmHg ya da 15 dakika içinde kan basıncının \geq 40 mmHg düşmesi) durumlar trombolitik tedavinin temel endikasyonudur (1,2). RV disfonksiyonu, RV'de trombüs, foromen ovale açıklığı, geniş perfüzyon defekti saptanan ağır hipoksemik hastalarda hipotansiyon olmamasına rağmen kanama gelişme ihtimali düşükse trombolitik tedavi düşünülebilir (2,89). İlk 48 saat içerisinde uygulanan trombolitik tedavinin etkinliği daha fazla, 7 gün sonrasındaki uygulamada belirgin olarak azalmaktadır. Başlangıç semptomlarından 14 gün sonra ise etkinliği belirsizleşir ve uygulanması önerilmez (2).

Streptokinaz, ürokinaz, alteplaz (Rekombinan doku plazminojen aktivatörü, rt-PA) PE tedavisinde onay almış trombolitik ajanlardır (tablo13). Yeni trombolitik ajanlardan reteplaz ve tenekteplaz PE tedavisi için henüz onaylanmamıştır (263).

Tablo 13. Masif PE' de trombolitik tedavi

İlaç	Yarılanma ömrü	Tedavi süresi	Yükleme dozu	İdame dozu
rt-PA	2-6 dk	2 saat	- ¹	50 mg/saat ²
Streptokinaz	18-25 dk	24 saat	4400 IU (10dk'da)	4400 IU/kg/saat
Ürokinaz	13-20 dk	12 saat	250000 IU (30 dk'da)	100000 IU/saat

rt-PA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü
¹: Bazı uzmanlar 1-2 dakik 10 mg yükleme dozu, sonrasında 90 mg/iki saatlik infüzyonu kullanmaktadır
²: 65 kilogramın altında olan hastalarda 1,5 mg /kg olarak 2 saatlik doz şeklinde uygulanır

Trombolitik ilaçlar periferik bir damardan intravenöz şekilde uygulanır. Beta-hemolitik streptokok kültüründen elde edilen streptokinaz ucuz olmasına karşın hipotansiyon ve allerjik reaksiyon yapma dezavantajlara sahiptir. Allerjik durumdan dolayı uygulamadan sonra altı ay süre ile yeniden kullanılmamalıdır (119). rt-PA hızlı etkili ve iki saat gibi kısa infüzyon süresi nedeniyle avantajlıdır, ayrıca hemodinamik olarak anstabil olan hastada hipotansiyon ve şoku hızlı düzelttiği için tercih edilir. İki saatlik infüzyon sonrasında kardiyak indekste %15 artış, pulmoner arter basıncında %30 düşüş görülebilir (2). Tedavi sonrasındaki 24 saatlik süreçte pulmoner perfüzyonun düzelmesi açısından bu üç ajan arasında farklılık görülmesi de; iki saatlik kısa infüzyon süresiyle trombolitik etkinin çabuk başlaması buna kanama komplikasyonunun azalması nedeniyle rt-PA avantajlıdır (2,264,265).

rt-PA infüzyonu sırasında heparin infüzyonu verilebilirken; streptokinaz ve ürokinaz infüzyonu başlamadan heparin infüzyonu durdurulmalıdır. Trombolitik tedavi öncesinde DMAH veya fondaparinux alan hastalarda standart heparin tedavisine ya 12 saat sonra (DMAH veya fondaparinux günde iki defa yapılıyorsa) ya da 24 saat sonra (günde tek sefer yapılıyorsa) başlanmalıdır (1). Trombolitik tedavi öncesinde heparin kullanılmış ve tedavi süresinde ara verilmiş hastalarda heparine başlamadan aPTZ kontrolü yapılmalıdır (2).

Trombolitik tedavinin başarısız olduğu vakalarda ikince kez uygulama önerilmemektedir. İkinci uygulama yapılan hastalarda %38 oranında mortalite ve %15 oranında ciddi bir kanama görülmektedir (266).

Trombolitik tedavinin en sık yan etkisi kanamadır. Özellikle intrakranial kanama (İKK) riskinde artış söz konusudur (1,2,267). Ayrıca damara giriş yerinde, gastrointestinal sistemde ya da retroperitoneal bölgede kanama olabilir (2). En son yayınlanan ESC kılavuzuna göre İKK oranı %1,9-2,2 arasında değişmekte ve artan yaş ile komorbidite durumlarında riskin daha da artmaktadır (1). Son zamanlarda trombolitik ilaçların dozlarının azaltılmasıyla kanama riskinin azaldığına ama etkinliğin standart doza yakın olduğuna dair çalışmalar vardır (1,2,268). Rothschild ve arkadaşları (2019) submasif PE tedavisi için düşük doz trombolitik tedavi uygulamışlar, çıkan sonuçlara göre düşük doz trombolitik tedavinin standart doz ile benzer major kanama sonuçları oluşturduğunu tespit etmişlerdir (269).

Trombolitik tedavinin uygulanmaması gereken kesin ve göreceli hasta grupları vardır. Aktif iç kanama, bilinen kanama riski, aktif İKK ya da kuşkusu, son bir ayda geçirilmiş gastrointestinal kanama, son üç hafta içinde majör travma/cerrahi/ kafa travması öyküsü, hemorojik veya nedeni bilinmeyen inme, son altı ay içerisinde geçirilmiş iskemik inme, santral sinir sistemi tümörleri ve intrakranial arteriyovenöz anevrizma/malformasyon kesin kontrendikasyonlardır. Oral antikoagülan tedavi, travmatik resüsütasyon, son 6 ay içinde geçici iskemik atak, gebelik ve postpartum birinci hafta, dışardan kompresyon uygulanamayacak kateter girişimleri, refrakter hipertansiyon, ilerlemiş karaciğer hastalığı, aktif peptik ülser ve enfektif endokardit ise göreceli kontrendikasyonlardır (2).

2.12.4.Cerrahi Embolektomi

İlk olarak 1924 yılında başarılı olarak gerçekleştirilen cerrahi embolektomi hemodinamik ileri derece bozukluğu olan, trombolitik tedavi yanıtı beklenemeyecek çok yüksek riskli PE hastalarında ve orta-yüksek riskli PE hastalarında trombolitik tedavi kontrendike ya da başarısız olduğunda uygulanır (1). Ayrıca sağ kalp boşluklarında ve patent foramen ovale içinde görülen trombüs varlığında da ile seçenek cerrahi embolektomidir (270,271). Cerrahi embolektomi yapılacak merkeze sevk edilirken hastaya ekstrakorporal oksijenasyon tekniklerinin uygulanması oksijenasyonu ve hemodinasyonu düzelterek yaşam destekleyici olur (272,273).

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastalarında oluşan sağ kalp yetmezliği, akut embolik atak ve durdurulamayan pulmoner kanama, kardiyopulmoner bypass sırasında verilen heparine bağlı kanama riskinin arttığı durumlarda cerrahi embolektomi mutlak kontrendikasyonu vardır (274,275).

2.12.5. Perkütan Kateter İle Girişimsel Tedavi

Girişimsel tedavinin amacı ana pulmoner arterlerden trombüsü uzaklaştırarak RV disfonksiyonunu, semptomları iyileştirme ve sağkalım üzerine olumlu etki etmektir. Trombolize karşı kesin kontrendikasyonlar olan hastalar için perkütan katater ile girişimsel tedavi düşünülmelidir (1). Pigtail veya balon katater ile trombüsün parçalanması, hidrodinamik katater cihazlarıyla reolitik trombektomi, aspirasyon katateri ile emici trombektomi ve rotasyonel trombektomi gibi teknikler girişimsel tedaviler arasında bulunur (1,2). Ek olarak trombolitik tedavinin mutlak kontrendikasyonu olmadığı hastalarda kataterle

lokal trombolitik tedavi ya da farmomekanik trombolitik yaklaşımlar tercih edilebilir (277,278). Perkütan kateter ile girişimsel tedavinin akut PE'de klinik sonuçları iyileştirdiği, masif-submasif PE güvenli ve etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca major kanama riski de bu tedavi ile minimuma indirilir (279).

Perkütan katater ile girişimsel tedavinin majör komplikasyonları arasında hipotansiyon pulmoner arter perforasyonu, hemoraji veya diseksiyonu, pulmoner hemoraji, perikardiyal tamponad, aritmi, sağ ventrikül yetmezliğinde artma, katater giriş yerinde kanama, kontrast maddeye bağlı gelişen böbrek yetmezliği ve ölüm vardır (2). Bu nedenle bu işlem deneyimli kişiler tarafından yapılmalıdır (2).

2.12.6.Venöz Filtreler

Venöz filtreler akut proksimal alt ekstremitte derin venlerinde trombüsü olan, antikoagülan ilaçlara kesin kontrendikasyonu olan hastalarda ve yeterli antikoagülasyon tedavisine rağmen tekrarlayan PE vakalarında kullanılır. Genellikle inferior vena kavanın (IVK) infrarenal kısmına yerleştirilir (1). Üst ekstremitte venlerinde, kalp boşluklarında ve renal venlerde olan trombüsler için IVK filtresi uygulanmaz (2). İşlem öncesinde heparin kullanılıyorsa 4 saat önce, DMAH kullanılıyorsa en az 12 saat önce kesmek gerekir (2).

Opsiyonlu ve kalıcı olarak iki tip olan venöz filtrelerden tercih edileni komplikasyonunun daha az olması nedeniyle opsiyonlu olanlardır. Opsiyonlu filtreler ise geçici, çıkartılabilen ve dönüştürülen şeklinde üç tiptir ve bunlarda da en kullanışlı olanı çıkartılabilen filtrelerdir (2). Ayrıca IVK filtrelerinin mortaliteyi ancak hastalar anstabil durumdayken başvuru gününde veya ertesi gün takıldığında azalttığını bulmuşlardır (283).

Komplikasyon gelişimi işleme ya da filtrenin kendisine bağlıdır. Yanlış yerleşim yeri, lokal hematoma, pnömotoraks, hava embolisi, arteriovenöz fistül, karotid arter ponksiyonu gibi akut dönem komplikasyonları nadir görülür. Uzun dönem komplikasyonları arasında DVT ve filtre trombozu vardır (2, 284)

2.13. Pulmoner Emboli Hastalarında Erken Taburculuk ve Ayaktan Tedavi

Akut PE tanısı alan hastalarda ayaktan tedavi veya erken taburculuk kararında erken dönemde olumsuz sonuçları düşük olabilecek hasta grubunu belirlemek önemlidir. Bu konuda

klinisyenlere yardımcı olabilecek tahmini risk modelleri geliştirilmiştir. Bunlardan en geniş kapsamlı olanı PESI'dir (1).

2.14. Kan Basıncı İndeksi

Yapılan çalışmalar sağ ventrikül disfonksiyonun mortalite riskini arttırdığını ve RVD'nin EKO ile tespit edilebileceğini göstermiştir (1,2). EKO'nun her zaman için ulaşılabilir olmaması ve operatör bağımlı olması dezavantajından yola çıkarak araştırmacılar erişilebilir, basit ve ucuz yöntemler aramaya başlamışlardır (4). Son yıllarda Ateş ve arkadaşları tarafından (2017) yeni bir parametre geliştirilmiştir. Kan basıncı indeksi denilen bu parametre sistolik kan basıncı ile diyastolik kan basıncının oranlanması ile hesaplanır. Çalışma sonucunda KBI'nin <1,4 cut-off değerinde APE'de mortaliteyi belirlemede %60 sensitive ve %80 spesifite sahip olduğu sonucuna varmışlardır (4). RVD tespitinde yüksek spesifite ve sensitivite sahip olduğunu iddia etmişlerdir.

Yapılan literatür taramasında KBI ile pulmoner emboli ya da diğer kardiyovasküler hastalıklarla ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'nun 27.02.2018 tarihli onayı alındıktan sonra geriye dönük olarak gerçekleştirilmiştir (Proje No: KA18/49).

Çalışmamıza Nisan 2011-Aralık 2017 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Erişkin Acil Servisine başvurmuş, çekilen bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) neticesinde pulmoner emboli tanısı almış hastaları dahil ettik. Hastaların demografik özellikleri, başvuruda bakılan sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, laboratuvar tetkikleri, BTPA ve ekokardiyografi (EKO) sonuçlarıyla ilgili verileri hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyaları arşivi aracılığıyla elde ettik. Hastaların 30 günlük mortaliteleriyle ilgili verileri kimlik paylaşım sistemi aracılığıyla topladık. Elde ettiğimiz verileri Microsoft Office 365 ve SPSS v.17 yazılımlarıyla analiz ettik.

Yukarıda belirtilen tarih aralığında acil servisimizde BTPA ile pulmoner emboli tanısı almış 192 sayıda hasta mevcuttu. Bu hastalardan 52 tanesini tanıdan sonraki 1 haftalık süreçte yapılmış EKO'ları bulunmadığı için çalışma dışında tuttuk. 2 hastanın dosyasına, hasta dosyaları arşivinden ulaşamadığımız ve bu nedenle başvurudaki kan basıncı değerlerini elde edemediğimiz için çalışma dışında bıraktık. Ayrıca çalışmamıza 18 yaş altındaki hastaları dahil etmedik. Çalışmamızı kalan 138 hasta kayıtları üzerinden gerçekleştirdik.

Öncelikle hastaları semptom durumuna göre semptomatik ve asemptomatik olarak iki sınıfa ayırdık. Nefes darlığı, göğüs ağrısı, sırt ağrısı, hemoptizi, senkop ve kardiyopulmoner arrest nedenlerinden herhangi biri olan hastaları semptomatik olarak kabul ettik. Hastaların pulmoner emboliye eşlik eden ve onunla ilişkili olabilecek ek hastalıklarıyla sigara kullanım öykülerini tespit ettik. Literatürdeki sınıflamalara uygun biçimde pulmoner emboli tanısı almış hastaları, BTPA sonuçları doğrultusunda embolinin anatomik yerleşimlerine göre 4 grupta sınıfladık (saddle, lobar, segmental, subsegmental). Yine bilgisayar tomografi pulmoner anjiyografi sonuçlarına göre emboliyi akut, subakut ve kronik olmak üzere 3 gruba ayırdık. Bununla birlikte sınıflandırılmamış hastaları ve 3 tip embolinin ikisinin aynı anda gözüktüğü olguları, ayrı birer grup olarak ele aldık. Hastaları hemodinamik durumlarına ve ekokardiyografi sonuçlarına göre masif, submasif ve non-masif olarak üç grupta inceledik.

Hastaların ekokardiyografilerinde TAPSE hesaplanan hastaların TAPSE değerinin ≤ 17 mm olan 33 hastanın sağ ventrikül disfonksiyonu olarak kabul ettik. EKO raporlarında TAPSE ölçülmemiş 38 hastanın ise sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik işlev bozukluğu olanları sağ ventrikül disfonksiyonu “var” olarak kabul ettik. Hastaları yatış durumlarına göre ayaktan ve yatarak tedavi gruplarında sınıflandırdık. Hastaların tedavilerini trombolitik, antikoagölan, embolektomi olmak üzere 3 ana grupta sınıflandırdık.

Çalışmamızı pulmoner embolisi olup EKO’da sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan grupla (hasta grubu), pulmoner embolisi olup EKO’da sağ ventrikül disfonksiyonu olmayan hastalar arasında (kontrol grubu) kan basıncı indeksi yönünden fark olup olmadığını araştırma hipotezi üzerine kurduk. Kan basıncı indeksini sistolik kan basıncını diastolik kan basıncına oranlayarak hesapladık (SKB/DKB=KBİ). Ayrıca çalışmamızda pulmoner embolisi olup erken mortalite gözlenen grupla (hasta grubu), pulmoner embolisi olup erken mortalite gözlemeyen grup (kontrol grubu) arasında kan basıncı indeksi yönünden fark olup olmadığını da araştırdık.

3.1.İstatistiksel Analiz

Sürekli veriler olan yaş ve kan basıncı indeksinin normal dağılımını Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirdik. Kan basıncı indeksinin normal dağılım göstermediğini saptadık. Bu nedenle EKO bulguları olan ve olmayan gruplara arasında kan basıncı indeksini karşılaştırmak için non-parametrik bir test olan Mann-Whitney U testini kullandık.

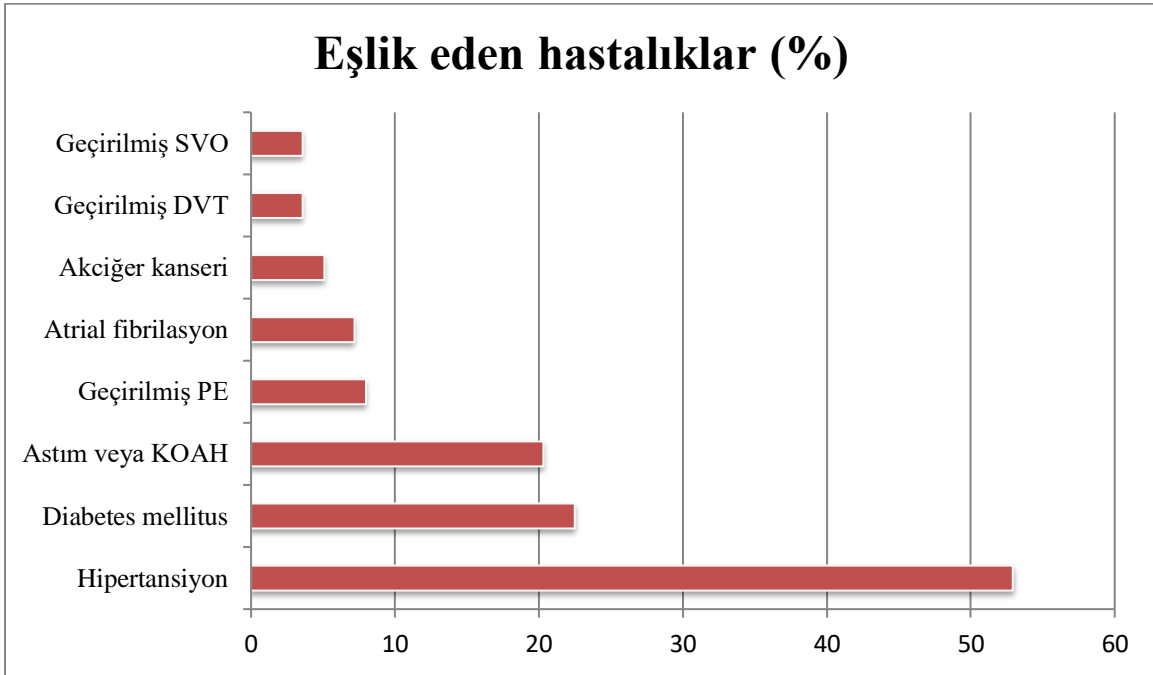
Kategorik veri olan erken mortalite gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasındaki kan basıncı indekslerini karşılaştırmak için ise ki-kare testini kullandık. Sistolik-diastolik kan basıncı değerlerini ortalama±standart sapma şeklinde; yaş ve kan basıncı indeksini ise ortanca (çeyreklerarası aralık- IQR) olarak sunduk. $p<0,05$ değerini istatistiksel olarak anlamlı kabul ettik.

4.SONUÇLAR

Çalışmaya aldığımız 138 hastanın ortanca yaşı 72(23)' idi. Hastaların %58,7'si kadındı (n=81). Hastaların %79'u (n=109) semptomatik, %21'i (n=29) asemptomatikti. 126 hastanın sigara öyküsüne dair verilere ulaşabildik. Bunlardan %9,4'ü (n=13) halen sigara içicisiydi. %76,1'i (n=105) sigara içmemişti ve %5,8'i (n=8) sigarayı bırakmıştı.

Eşlik eden hastalıklar yönünden hastaların %52,9 (n=73)'unda hipertansiyon, %22,5'inde (n=31) DM mevcuttu. %20,3'ünde (n=28) astım veya KOAH, %8'inde (n=11) geçirilmiş PE, %7,2'sinde (n=10) AF, %5,1'inde (n=7) akciğer kanseri, %3,6'sında (n=5) geçirilmiş DVT, %3,6'sında (n=5) geçirilmiş SVO öyküsü mevcuttu (Şekil 1).

Şekil 1. Hastaların pulmoner emboliye eşlik eden ek hastalıkları



DVT: Derin ven trombozu, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, PE: Pulmoner emboli, SVO: Serebrovasküler olay.

Hastaların başvuru anında bakılan sistolik kan basıncı ortalaması 131,4±25,28 mmHg ve diastolik kan basıncı ortalaması 73,45±14,98 mmHg idi. Hastaların ortanca kan basıncı indeksini 1,75 (0,4) olarak hesapladık.

Anatomik lokasyona göre pulmoner embolilerin yerleşimini tablo 14'te gösterdik. Buna göre en sık yerleşimin lobar olduğunu saptadık (%56,5).

Tablo 14. Anatomik lokasyona göre pulmoner embolilerin yerleşimi

Anatomik yerleşim	Sıklık	Yüzde
Lober	78	56,5
Segmental	54	39,1
Saddle	4	2,9
Subsegmental	2	1,4
Toplam	138	100

Emboli çeşitlerinin yaşına göre sınıflandırılmasını tablo 15'te gösterdik. Buna göre sınıflandırılmayanlar göz ardı edildiğinde pulmoner embolinin en sık akut-subakut dönemde tespit edildiğini bulduk.

Tablo 15. Emboli çeşitlerinin yaşına göre sınıflandırılması

Adlandırma	Sıklık	Yüzde
Sınıflandırılmamış	43	31,2
Akut-subakut	36	26,1
Akut	25	18,1
Kronik	18	13,0
Subakut	12	8,7
Subakut-kronik	3	2,2
Akut-kronik	1	0,7
Toplam	138	100

Hemodinamik duruma ve EKO bulgularına göre PE'nin sınıflandırılmasını tablo 16'da gösterdik. Buna göre pulmoner emboli hastalarının %53,6'sı non-masifti.

Tablo 16. Hemodinamik duruma ve EKO bulgularına göre PE'nin sınıflandırılması

	Sıklık	Yüzde
Non masif	74	53,6
Masif	35	25,4
Submasif	29	21,0
Toplam	138	100

Hastaların EKO'larındaki TAPSE'nin 17 mm ve altında ya da 17 mm üstünde olması durumuna göre sınıflandırılmalarını tablo 17'de özetledik. Buna göre 38 hastanın EKO'sunda TAPSE ölçülmemişti. Bununla birlikte EKO'da tüm hastaların %32,6'sının (n=45) sağ

ventrikül yetmezlik bulgularının diğerleri (sağ ventrikül dilastasyonu, sistolik işlev bozukluğu) vardı.

Tablo 17. Hastaların EKO'larındaki TAPSE ölçümleri

TAPSE	Sıklık	Yüzde
≤17 mm	33	23,9
>17 mm	67	48,6
Ölçülmemiş	38	27,5
Toplam	138	100

EKO bulguları olan ve olmayan iki grup arasında KBİ yönünden ($p=0,050$) ve yaş yönünden ($0,737$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Sonuçları Tablo 18'de özetledik.

Tablo 18. EKO bulguları olan ve olmayan iki grup arasında KBİ ve yaş yönünden istatistiksel anlamı

	EKO bulguları yok	EKO bulguları var	p değeri
Yaş	74 (23)	69 (22,5)	0,737
KBİ	1,78 (0,36)	1,68 (0,46)	0,050

Hastaların %10,9'unda ($n=15$) erken mortalite gözlenmişti. Mortalite gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında yaş bakımından istatistiksel fark saptamadık ($p=0,538$). Erken mortalite gözlenen ve gözlenmeyen grup arasında KBİ yönünden de anlamlı fark saptamadık ($p=0,102$). Sonuçları tablo 19'da özetledik.

Tablo 19. Erken mortalite olan ve olmayan iki grup arasında KBİ ve yaş yönünden istatistiksel anlamı

	Erken mortalite yok	Erken mortalite var	p değeri
Yaş	73 (22)	71 (25)	0,538
KBİ	1,76 (0,38)	1,62 (0,59)	0,102

EKO bulguları olan ve olmayan iki grup arasında Chi-square testi ile mortalite yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ($p=0,070$). Sonuçları tablo 20'de gösterdik.

Tablo 20. Erken mortalite olan ve olmayan iki grup ile EKO bulgusu olan ve olmayan grup arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamı

	Erken mortalite yok	Erken mortalite var	p değeri
EKO bulgusu yok	86	7	0,070
EKO bulgusu var	37	8	

Hastaların %18,8'i (n=26) ayaktan tedavi edilmişti. %81,2'si (n=112) yatırılarak tedavi edilmişti. Hastalara uygulanan tedavileri tablo 21'de gösterdik. Bir hastanın ise tedavi almadığını saptadık. Kayıtlara göre bu hasta, KLL nedeniyle hospitalize edilmiş olması ve embolisinin minimal kronik bir segmental emboli olması dolayısıyla tedavi almamıştı.

Tablo 21. Hastalara uygulanan tedaviler

Tedavi	Sıklık	Yüzde
Antikoagülan	132	95,7
Trombolitik	2	1,4
Embolektomi	2	1,4
Antikoagülan+embolektomi	1	0,7
Tedavi almamış	1	0,7
Toplam	138	100

Antikoagülan alan 132 hastanın aldığı antikoagülana göre dağılımını Tablo 22'de gösterdik. Antikoagülan alan ve embolektomi uygulanan 1 hastaya ise sırasıyla heparin, enoksaparin ve warfarin uygulandığını saptadık.

Tablo 22. Antikoagülan tedavi uygulanan hastaların uygulanan antikoagülana göre dağılımı

Anitkoagülan	Sıklık	Yüzde
Enoksaparin	93	70,5
Enoksaparin+warfarin	15	11,4
Heparin	8	6,1
Warfarin	5	3,8
Heparin+enoksaparin	5	3,8
Heparin+warfarin	4	3,0
Heparin+enoksaparin+warfarin	2	1,5
Toplam	132	100

5. TARTIŞMA

Akut pulmoner embolide hemodinamik durum mortalite hakkında bilgi verir, hemodinamik olarak anstabil hastalarda mortalite riski yüksektir. Stabil hastaların orta veya düşük risk grubunda olup olmadığına sağ ventrikülün durumuna göre karar verilir. Eğer sağ ventrikül etkilenmiş ise hasta “orta derecede riskli”, etkilenmemişse “düşük derecede riskli” kabul edilir (1). Yapılan çalışmalara göre RVD olan hastalarda mortalite oranının artabileceği bilinmektedir (4). Bu nedenle araştırmacılar pulmoner emboli tanı ve tedavisine katkı sağlamak, EKO harici sağ ventrikül disfonksiyonunu göstermek için erişilebilir, basit ve ucuz yöntemler aramaya başlamışlardır. Biz de yaptığımız bu çalışmada yeni bir parametre olan kan basıncı indeksinin, sağ ventrikül disfonksiyonunu göstermedeki yeteneğini inceledik.

Yapılan literatür taramasında (Google Scholar ve Pubmed’den son 12 Nisan 2019 tarihi itibarıyla yapılan taramalarda) “Kan basıncı indeksi” adı geçen ayak bileği ve brakial kan basıncı indeksiyle kardiyovasküler hastalıklar arasındaki bağlantıyı araştıran çalışmalar mevcuttur fakat bu çalışmalarda kan basıncı indeksi ayak bileği ile brakial sistolik kan basıncı oranlanarak hesaplanmıştır (285-288). Bu da çalışmamızdaki kan basıncı indeksinden farklıdır. Yaptığımız çalışmada ise kullandığımız kan basıncı indeksi ise sistolik kan basıncı ile diyasyolik kan basıncının birbirlerine olan oranından oluşur.

Pulmoner embolinin giderek artan yaşlı nüfus ile görülme sıklığı daha da artmakta ve ileri yaş grubunda daha yüksek oranda mortaliteye sebep olmaktadır (289). Sekizinci dekattan sonra görülme sıklığı 45-50 yaşındakilere göre 10 kat artar (2). Arseven ve arkadaşlarının yayınladığı “Pulmoner emboli uzlaşısı raporuna” göre cinsiyetler arasında pulmoner emboli görülme yönünden farklılık yoktur (2). Bununla birlikte Sharif ve arkadaşları acil serviste PE tanısı alan 1075 hastayı araştırmış ve hastaların yaş ortalamasının 48 ve %69,9’unun kadın olduğunu tespit etmiştir (106). Doğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 124 olgunun %46,8’i (n:58) kadın, %53,2’i (n:66) erkek, yaş ortalaması ise 61,6±16,9 yıl bulunmuştur (290)Yapılan başka bir çalışmada özellikle 50 yaş üstü kadınlarda kadınlarda pulmoner emboli görülme sıklığının arttığı tespit edilmiştir (291). Bizim çalışmada da hastalarımızın çoğu kadın cinsiyette idi (%58,7) ancak ortanca yaş, yukarıda bahsi geçen çalışmalara göre yüksekti (72(23)). Çalışmamıza 18 yaş üstündeki hastaların dahil olması ve geriatric yaş gurubundaki hastaların acil servisimize yapılan başvuruların beşte birini oluşturması, ortanca

yaşın diğer çalışmalardan daha yüksek çıkmasına sebebiyet vermiş olabilir (292) (Özer ve arkadaşları).

Yapılan çalışmalarda pulmoner emboli ile sigara içimi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bunun nedenin de sigaranın içeriğindeki maddelerin arteriyel tromboz gelişimindeki katkısı olduğu düşünülmektedir (1,292). Severinsen'in yaptığı geniş çaplı bir çalışma bunu destekler niteliktedir. Bu prospektif çalışmada aktif sigara kullanımının hem erkek hem kadın popülasyonunda VTE ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur. Sigarayı bırakmış ve hiç sigara içmeyenlerin ise aynı riske sahip olduğu görülmüştür (292). Pomp ve arkadaşlarının çalışmasında ise pulmoner emboli tanılı hastaların %37'sinin aktif sigara içicisi, %28'si eski sigara içicisi olduğu saptanmıştır (293). Keefe ve arkadaşlarının çalışmasında akut pulmoner emboli tanısı alan 555 hastanın 99'unun (%17,8) başvuru anında sigara içtiği görülmüştür(294). Çalışmamızda ise sigarayla ilgili farklı sonuçlara vardık. Hastalarımızın çoğu sigara içicisi olmadığı halde pulmoner damarlarında trombus gelişmiştir. Yaptığımız çalışmada 126 hastanın sigara öyküsüne dair verilere ulaşabildik. Bunlardan %9,4'ü (n=13) halen sigara içicisiydi. %76,1'i (n=105) sigara içmemişti ve %5,8'i (n=8) sigarayı bırakmıştı. Literatürden farklılık gösteren sigara kullanım durumunun bazı hastaların sigara kullanımı konusundaki bilgileri doğru vermeyişinden ve çalışmaya dâhil olan hasta grubunun ileri yaşta olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

Pulmoner embolide klinik belirti ve semptomlar spesifik olmasa da çoğu hastada dispne, göğüs-sırt ağrısı, presenkop-senkop, hemoptizi görülür (1). İftikhar ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların başvuru şikâyetlerinin %66,4'ünü dispne, %15,6'sını göğüs ağrısı, %8,4'ünü senkop oluşturmaktaydı (58). Yapılan başka bir çalışmada ise Altınsoy araştırdığı 179 hastanın %84'ünde dispne, %52'sinde göğüs ağrısı, %13'ünde senkop ve %10'unda hemoptizi tespit etmiştir (295). Atıkcın ve arkadaşlarının çalışmasında ise PE olgularının başvuru şikâyetlerinin %90,4'ünü nefes darlığı, %64,3'ünü göğüs ağrısı ve %42,8'ini öksürük oluşturmuştur (8). Nadim ve arkadaşları ise acil serviste pulmoner emboli tanısı almış 322 olgunun başvuru şikâyetlerini incelemiş; 101 (%31) hastanın solunum sıkıntısı, 85 hastanın (%26) dispne, göğüs ağrısı ve çarpıntı gibi kardiyak sıkıntılar, 27 hastanın (%8) senkop ya da nörolojik bozukluklar, 26 hastanın (%8) bacak ağrısı ve 18 hastanın (%6) ateş ana semptomu olduğunu tespit etmiştir (57). Çalışmamızdan nefes darlığı, göğüs ağrısı, sırt ağrısı ve senkobusemptomatik olarak kabul ettik ve hastaların %79'unun (n=109) semptomatik olduğunu saptadık. Bunlardan da en sık semptomun nefes darlığı, sonrasında ise göğüs ağrısı

olduğunu tespit ettik. Çalışmaya dâhil ettiğimiz hastaların ileri yaşta olmasının ve kardiyopulmoner rezervlerinin az oluşunun nefes darlığı ve göğüs ağrısına sebebiyet verdiği kanaatindeyiz. Çalışmamızın sonuçları semptomlar anlamında literatürle uyumluydu.

Pulmoner emboliye neden olabilecek eşlik edendurumlar arasında EMPEROR raporuna göre hipertansiyon, obezite, son zamanlarda hastane yatışı olması ve aktif malignite vardır (54). Çalışmamıza dahil olan hastaların %52,9 (n=73)'unda hipertansiyon tanısı olup PE'ye en sık eşlik hastalığıdır. Bu sonuç literatür ile de uyumluydu. Ayrıca astım ve KOAH atak durumlarında, atriyal fibrilasyon ile takip edilen hastalarda tromboz gelişimi riskinden dolayı pulmoneremboli gelişebileceği hali hazırda bilinen bir gerçektir (1,2). Hastalarımızı bu açıdan incelediğimizde çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların %20,3'ünde (n=28) astım veya KOAH, %7,2'sinde (n=10) AF tespit ettik. Sonuçlarımız literatürle benzer olup astım, KOAH ve AF gibi hastalıkların PE için predispozan faktör olabileceği kanısını desteklemektedir.

Bilindiği üzere diyabet tanılı hastalarda PE gelişme riski yüksektir (2). Miguel-Díez ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan araştırmada pulmoneremboli tanısı almış 12.293 hastanın 2023'ünde (%16) halihazırda diyabet tanısı olduğu saptanmıştır. DM tanılı hastalarda şiddetli PE, antikoagülan kullanma oranı ve eşlik eden hastalıkların daha fazla olduğu görülmüş ancak mortalite ile bir ilişki bulunamamıştır (296). Çalışmamızda da 31 hastada (%22,5) DM tanısı olduğunu tespit ederek literatürle uyumlu bir sonuç bulduk.

Pulmoner emboliye en sık neden olabilecek malignitelerden birinin akciğer kanseri olduğu gösterilmiştir (1). Doğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akciğer kanseri PE olan hastalarda %13,7 (n=17) oranında görülmüştür (286).Yapılan başka bir çalışmada (2018) akciğer kanseri nedeniyle opere olmuş 11.474 hasta incelenmiş ve 30 gün içerisinde hastaların %0,53'üne pulmoner emboli tanısı konduğu görülmüştür (297). Bu çalışmada geçirilmiş cerrahi ve akciğer kanserinin pulmoner embolinin nedeni olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda hastaların %3,6'sında (n=5) akciğer kanseri saptadık. Her malignite gibi akciğer kanseri de pulmoner emboli için bir risk faktörü olsa da bizim hasta grubumuzdaki sıklığı literatüre göre daha düşüktü. Bu durumun çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların kişisel özelliklerinden kaynaklı olabileceği kanaatindeyiz.

Wells ve Cenevre skorlama yöntemlerinde yer alan geçirilmiş DVT ya da PE öyküsü açısından hastalarımızı araştırdığımızda %8'inde (n=11) geçirilmiş PE ve %5,1'inde (n=7) geçirilmiş DVT saptadık. Gong ve arkadaşlarının 903 hasta üzerinden yaptığı çalışmada

hipertansiyon % 41.06 (n=225), DVT/varis % 26.96 (n=148), immobilité %23,32 (n=128), koroner arter hastalığı %17,67 (n=97), kronik akciğer hastalığı %11,84 (n=65), geçirilmiş cerrahi %6,01 (n=33) ve kanser %2,91 (n=16) oranında bulunmuştur (298). Yapılan başka bir çalışmada Jiménez ve arkadaşları 34380 hastanın %15'inde geçirilmiş VTE, %22'sinde kanser, %12'sinde geçirilmiş cerrahi, %23'ünde immobilizasyon öyküsü, %14'ünde KOAH ve %9,2'sinde konjestif kalp yetmezliği saptamıştır (299). Ayrıca literatürdeki yayınlara göre inme geçiren hastalarda %10 oranında PE riski mevcuttur (2). Bizim çalışmamızda da hastaların %3,6'sında (n=5) geçirilmiş SVO öyküsü mevcuttu.

Sonuç olarak; pulmoner emboliye eşlik edebilecek komorbid hastalar açısından yaptığımız taramalar ve çalışmamızın sonuçlarını birlikte ele alırsak pulmoner embolinin komorbid hastalığı bulunan hasta grubunda daha sık görülebileceğini tespit ettik. Bunun da pulmoner embolinin ileri yaşta daha sık görülmesinden ve bu hasta grubunun, tromboza eğilimi arttırabilecek birden fazla ek hastalığa sahip olmasından kaynaklandığı düşüncesindeyiz.

Pulmoner emboli sunum şekli açısından akut, subakut ve kronik olarak üçe ayrılır. Akut dönem tıkanıklıktan hemen sonraki kronik dönem ise aylar sonraki dönemdir (300). Yaptığımız çalışmada PE tanısı almış 138 hastanın %31,2'si emboli yaşı açısından sınıflandırılmamıştı. Sınıflandırılmayanlar göz ardı edildiğinde pulmoner embolinin en sık akut-subakut dönemde tespit edildiğini bulduk. Kronik PE hastaları ise %13,0 oranında idi. Bunun nedeninin merkezimizin bulunduğu bölgenin sosyoekonomik ve kültürel yönden ileri seviyede olması ve hastaların semptomların başlangıcından hemen sonraki dönemde başvuru yapması olduğunu düşünmekteyiz.

Pulmoner emboli anatomik yerleşim yerine göre saddle (eyer), lobar, segmental ve subsegmental olarak incelendiğinde trombüsün çoğu zaman pulmoner arter lobar dallarında olduğu görülür (300). Carroll ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 477 hastanın %35'inin santral, %24'ünün lobar, %27'sinin segmental ve %11'inin ise subsegmental PE'si olduğu tespit edilmiştir (301). Duru ve arkadaşlarının çalışmasında ise 205 hastanın %2,4'ünde pulmoner trunkusta, %57'sinde lobar arterlerde trombüs tespit edilmiştir (302). Bu çalışmalara benzer olarak çalışmamızda da PE'nin en sık yerleşimin %56,5 oranıyla lobar olduğunu saptadık.

Sista ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 87 hastanın %90,8'inin submasif ya da non-masif, %9,2'sinin ise masif PE'si vardı (303). Ateş ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada PE tanısı alan 639 hastanın 218'i masif, 235'i submasif ve 186'ı non-masifti (304). Bizim çalışmamızda ise hastaların %25,4'ü masif, %74,6'sı submasif-nonmasif grubundaydı. Çalışmamızla literatür arasındaki bu farkın, hastalarımızın hemodinamisi bozulmadan acil servise başvurmasından kaynaklandığı düşüncesindeyiz.

Pulmoner emboli sağ ventrikül (RV) basıncının artmasına ve sağ ventrikül disfonksiyonuna %30-40 oranında sebebiyet verebilir (1). Sağ ventrikülde disfonksiyonun göstergesi sağ ventrikül dilatasyonu ve sistolik işlev bozukluğudur (1). TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursion) ≤ 17 mm olarak ölçüldüğünde sağ ventrikül disfonksiyonundan bahsedilir (132). Barış ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EKO yapılan 88 hastanın 50'sinde sağ ventrikül dilatasyonu varken geri kalanında dilatasyon görülmemiştir (115). Carrol ve arkadaşlarının çalışmasında TAPSE < 16 mm anlamlı kabul edilip TAPSE+ olan grup %27 ile çalışmamızla benzer bulunmuştur (301). Pruszczyk ve arkadaşlarının çalışmasında ise TAPSE ölçümü >20 mm olan hasta oranı %53, ≤ 15 olan hasta oranı %17 olarak bulunmuştur (132).Yaptığımız çalışmada EKO'da tüm hastaların %32,6'sının (n=45) sağ ventrikül disfonksiyonu tespit ettik. Çalışmamıza dahil edilen 138 hastadan 38'inin TAPSE ölçümü yapılmamıştı. Ölçüm yapılan 100 hastanın 33(%33)'ünde TAPSE ≤ 17 mm, 67 (%67)'sinde TAPSE > 17 mm idi. Hemodinamik olarak anstabil olan hastalarda volüm düşük olduğundan sağ ventriküle gelen kan hacmi azdır ve buna bağlı olarak sistolde triküspit kapak apekse doğru normalden daha az miktarda hareket eder. Bu nedenle anstabil PE hastalarında TAPSE ölçümünün normalden az olması beklenebilir. TAPSE ölçümü operatör bağımlı olduğundan merkezler arası sonuçlarda farklılık olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca ekokardiyografi sonuçlarını tanı konulduktan 1 hafta sonrasına kadar aldığımız için bu süre içerisinde TAPSE değerlerinde kısmi düzelme olmuş olabileceği kanaatindeyiz.

Pulmoner emboli erken tanı ve tedavi olmayan olgularda %25-30 gibi bir mortalite oranıyla seyreder (2). Kempny ve arkadaşları 1997-2015 tarihleri arasında İngiltere'de pulmoner emboli tanısı ile hastaneye yatmış 464.046 hastayı mortalite açısından incelemiş, erken mortalitenin (1 ay) %15 olduğunu saptamıştır. Yazarlar en yüksek mortalite oranının komorbidite oranı yüksek, sosyoekonomik durumu düşük yaşlı hastalarda olduğunu görmüş ve mortalite ile cinsiyet arasındaki ilişkinin yaşa bağımlı olduğu sonucuna varmıştır (305). Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların 15 (%10,9)'inde erken mortalite gözlenmiştir. Mortalite

oranının literatürden bir miktar daha az olması, hastalarımızın erken tanı ve tedavi almasından kaynaklı olabilir.

ESC kılavuzuna göre sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda mortalite ve morbidite riski artmıştır. Pruszczyk ve arkadaşları TAPSE ölçümü ≤ 15 , yani sağ ventrikül disfonksiyonu olduğunda APE ile ilişkili mortalitenin arttığını tespit etmiştir (132). Ateş ve arkadaşlarının çalışmasında da sağ ventrikül disfonksiyonu olan (TAPSE ölçümü ≤ 17) grupta mortalite daha fazla gözlenmiştir (4). Barco ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz de bunu destekler nitelikte olup, başvuru anındaki RV işlev bozukluğu, erken mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (116). Çalışmamızda RVD olan 45 hastadan 8'inde erken mortalite gerçekleşmiştir. Erken mortalite gözlenen diğer 7 vakanın ise sağ ventrikül fonksiyonu normaldi. Çalışmamızda literatürden farklı olarak erken mortalite ile RVD arasından anlamlı fark saptamadık. Bunun durumun hastalarımızın ileri yaşta ve ölüme sebebiyet verecek başka ek hastalıklarının olmasından kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Gökşenoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında pulmoner emboli tanısı alan 111 hastanın 92'si hospitalize edilip 19'u ayaktan takip edilmiştir (306).Vinson ve arkadaşlarının (2018) yılında yaptığı çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 21 merkez incelenmiş, akut pulmoner emboli tanısı alan hastaların ayakta ya da yatarak tedavi görme durumlarının oldukça değişken olduğu saptanmıştır (307). Yaptığımız retrospektif çalışmada ise hastaların büyük oranda yatırılarak (%81,2 oranında) tedavi edildiğini; tedavi seçeneği olarak da en çok antikoagülan tedavinin tercih edildiğini saptadık. Hastalarımızın ileri yaşta, ek hastalıklarının fazla ve sosyal endikasyon faktörünün de işin içinde olması nedeniyle yatırılarak tedavi edildiğini düşünmekteyiz.

Ateş ve arkadaşları (2017) sağ ventrikül disfonksiyonunu göstermede yardımcı olması için "kan basıncı indeksi" denilen, sistolik kan basıncını diyastolik kan basıncına ($KBI = SKB/DYB$) bölerek hesaplanan yeni bir parametre geliştirmiştir. Yazarlar çalışma sonucunda KBI'nin $< 1,4$ cut-off değerinde APE'de mortaliteyi belirlemede %60 sensitivite ve %80 spesifiteye sahip olduğu sonucuna varmıştır (4). RV disfonksiyonu olan hastalarda KBI $1,9 \pm 0,2$, RV disfonksiyonu olmayan hastalarda ise $1,5 \pm 0,1$ ($p < 0,001$) olarak hesaplanmıştır. KBI indeksinin sağ ventrikül yetmezliğini göstermede bizim çalışmamızın aksine başarılı olabileceği sonucuna varılmıştır (4). Ayrıca KBI'nin RVD tespitinde yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olduğu iddia edilmiştir. Biz de bu hipotezi baz alarak 138 hasta üzerinde

KBİ ile RVD ve mortalite arasındaki ilişkiyi araştırdık. Çalışmamız sonucunda RVD gelişmiş olan hastalarda KBİ'yi 1,68 (0,46), sağ ventrikül fonksiyonları normal olan hastalarda 1,78 (0,36) olarak hesapladık ve RVD ile KBİ arasında anlamlı bir fark tespit edemedik ($p=0,050$). Erken mortalite olan grupta KBİ 1,62 (0,59), olmayan grupta ise KBİ 1,76 (0,38) olarak sonuçlandı ve erken mortalite ile KBİ arasında ilişki bulamadık ($p=0,102$). İki alışma arasındaki farklılığın nedeni, çalışmamıza pulmoner embolinin akut, subakut, kronik dönemlerindeki tüm hastaların dahil etmiş olmamız, diğer çalışmanın ise sadece akut dönemdeki hastaları dahil etmiş olması olabilir. Ayrıca alışmalar arasındaki hasta sayısı da belirgin olarak farklıdır (Ateş ve arkadaşları 539 hasta, biz ise 138 hasta üzerinde araştırma yaptık).

Sonuç olarak kan basıncı indeksinin sağ ventrikül yetmezliğini göstermedeki başarısı hipotezi üzerine kurduğumuz çalışmamızda sağ ventrikül yetmezliği olan ve olmayan hastaların hesaplanan kan basıncı indeksleri arasında anlamlı bir farklılık bulamadık ve kan basıncı indeksinin sağ ventrikül fonksiyonlarını göstermede yeterli olamayabileceği kanısına vardık. Bununla birlikte kan basıncı indeksi, sağ ventrikül fonksiyonun değerlendirilmesi için maliyetsiz, kolay uygulanabilir ve invaziv olmayan bir yöntem olarak acil servis şartları için uygun bir yöntem olabileceğinden bu konuda prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6.KAYNAKLAR

1. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Eur Heart J;3033-3073, 2014.
2. Arseven O, Ekim N, Müsellim B, Oğuzülgen IK, Okumuş NG, Öngen G, Özsu S, Sevinç C, Topçu F, Uzun O, Yıldızelli B. Pulmoner embolizm tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. Türk toraks dergisi; 2015.
3. Sade LE, Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Kılavuzu (ESC 2014). Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol;43(1):7-11 doi: 10.5543/tkda.2015.73780 ,2015.
4. Ates H, Ates I, Kundi H, Arikan MF, Yılmaz FM. A novel clinical index for the assessment of RVD in acute pulmonary embolism: Blood pressure index. The American journal of emergency medicine. 35(10):1400-3;2017.
5. R. Morillo, L. Moores, D. Jiménez. Prognostic scores for acute pulmonary embolism Seminars in Thrombosis and Hemostasis, Thieme Medical Publishers .2017.
6. Uzun O. Pulmoner tromboembolizm: Klinik. T Klin J Thorax Dis; 1: 109-14, 2003.
7. Lapner ST, Kearon C. Diagnosis and management of pulmonary embolism. Bmj.346:f757;2013.
8. Atıkcın Ş, Atalay F, Turgut D, Ünsal E. Pulmoner Tromboemboli: 42 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi Solunum Hastalıkları. 13: 87-93,2003.
9. Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Styczynski G, Bochowicz A, et al. Visualization of the central pulmonary arteries by biplane transesophageal echocardiography. Experimental and clinical cardiology. 6(4):206-10, 2001.
10. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Pacho R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. Heart. 85(6):628-34,2001.
11. HeitJA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community, Arterioscler Thromb Vasc Biol. vol.283; 370-372, 2008.
12. Taş Gülen Ş. Pulmoner tromboemboli: Tanım ve epidemiyoloji. Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 9(1), 2016.
13. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, HeitJA, HutchinsonJL, KakkarAK, MottierD, OgerE, SamamaMM, SpannaglM. Ven

ous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality, *Thromb Haemost* vol. 984, 756-764,2007.

14. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism, *Circulation* vol. 10723, I9-I16,2003.

15. Wong P, Baglin T. Epidemiology, risk factors and sequelae of venous thromboembolism. *Phlebology* 27(Suppl 2):2-11, 2012.

16. Keenan CR, White RH. The effects of race/ethnicity and sex on the risk of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med.* 13(5):377-83,2017.

17. Cheng YJ, Liu ZH, Yao FJ, Zeng WT, Zheng DD, Dong YG, et al. Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 10(9):e1001515, 2015.

18. Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem. *Best Pract Res Clin Haematol* 25(3): 235-42,2012.

19. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* vol. 123 (12)1794-1801,2014.

20. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism, *Circulation*, vol. 125 (17),2092-2099,2012

21. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers, *Arch Intern Med.* vol. 166 (4), 458-464, 2006.

22. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* vol. 122 (10), 1712-1723, 2013.

23. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, Monreal M. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost* vol. 103(2);306-311, 2010.

24. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* vol. 64, 632-637, 2008.
25. Andra H James. Pregnancy, contraception and venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism), *Vascular Med.* Vol. 22(2) 166–169, 2018.
26. Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, Brandt L, Hovatta O, Ekbom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ* vol. 346; 8632,2018.
27. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of post-menopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* vol. 10 ;2277-2286, 2012.
28. Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation* vol. 121 (19);2146-2150,2010.
29. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* vol. 117(1); 93-102,2008.
30. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation* vol. 124(13)1435-1441,2011.
31. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* vol. 370(9601) 1773-1779,2007
32. Turetz M, Sideris AT, Oren AF, Nidhi T, Horowitz Jm. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Semin intervent Radiol* 35(02): 92-98, 2018.
33. Anderson Jr FA, Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: a community-wide survey. *J Vasc Surg* 16 (05) 707-714,1992.
34. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Techniques in vascular and interventional radiology* 20(3),2017.

35. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* vol. 85 (06) 1504-1508,1995.
36. Bertina RM. Elevated clotting factor levels and venous thrombosis. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis* 33(5-6):395-400, 2003.
37. Laporte S, Mismetti P, Décousus H et al: Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: Findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 117:1711-1716, 2008.
38. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* vol. 350 ; 2257-2264, 2004.
39. Agnelli G, Becattini C. Anticoagulant treatment for acute pulmonary embolism: a pathophysiologybased clinical approach. *ERJ Express*, 2015.
40. Orde MM, Puranik R, Morrow PL, et al. Myocardial pathology in pulmonary thromboembolism. *Heart* vol. 97,1695–1699, 2011.
41. McIntyre KM, Sasahara AA. Determinants of right ventricular function and hemodynamics after pulmonary embolism. *Chest* vol. 65,534–543,1974.
42. Miller RL, Das S, Anandarangam T. Association between right ventricular function and perfusion abnormalities in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism. *Chest* vol.113, 665–670,1998.
43. Alpert JS, Godtfredsen J, Ockene IS. Pulmonary hypertension secondary to minor pulmonary embolism. *Chest* vol.73: 795–797,1978.
44. Furlan A, Aghayev A, Chang CC. Short-term mortality in acute pulmonary embolism: clot burden and signs of right heart dysfunction at CT pulmonary angiography. *Radiology* 265; 283–293, 2012.
45. Apfaltrer P, Bachmann V, Meyer M. Prognostic value of perfusion defect volume at dual energy CTA in patients with pulmonary embolism: correlation with CTA obstruction scores,

CT parameters of right ventricular dysfunction and adverse clinical outcome. *Eur J Radiol*, 81: 3592–3597; 2012.

46. Vedovati MC, Becattini C, Agnelli G. Multidetector CT scan for acute pulmonary embolism: embolic burden and clinical outcome. *Chest* vol. 142,1417–1424, 2012.

47. Stratmann G, Gregory GA. Neurogenic and humoral vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism. *Anesth Analg*. Vol. 97, 341–354,2003.

48. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 48: 23–33,2000.

49. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: Epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Circulation* vol. 108, 2726-9, 2003;.

50. James E. Dalen. Pulmonary Embolism: What have we learned since Virchow? *Natural History, pathophysiology, and diagnosis*. *Chest* vol. 122, 1440–56, 2002.

51. Nijkeuter M, Honevs M, Davidson B, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism; a systematic review. *Chest* vol. 129,192-197,2006.

52. Aktaş T, Albayrak E, Aktaş F. Management of thrombolytic treatment in patients with massive pulmonary thromboembolism. *Journal of Contemporary Medicine* vol. 3(3): 166-172,2013.

53. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allesscia G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*;159(3):864–871,1999.

54. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O’Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*;57(6):700–706,2011.

55. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann InternMed*;129(12):997–1005,1998.
56. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA*, vol. 238,23;2509-2511,1977.
57. Nadim G, Ekelund U, Lundberg J. Clinical presentation of pulmonary embolism among patients in the emergency department. *BMJ Open* 2018.
58. Iftikhar A, Centeno J, Hines A, Cheema M, Adial A, Singh H, Smith A.J. Clinical Characteristics of Pulmonary Embolism: A Single Institutional Experience. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 197, 2018.
59. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* vol. 112; 974-979, 1997.
60. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* vol. 107 I4-I8, 2003.
61. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS. Diagnostic Value of Arterial Blood Gas Measurement in Suspected Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* vol. 162 6; 2105-2108, 2000.
62. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* vol. 109; 1,78-81,1996.
63. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* vol. 118; 1,33-38, 2000.
64. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* vol. 25 5;843-848, 2005.
65. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 263(20):2753–2759;1990.

66. Özer MR, Ergin M, Altunay F, Gökcal AN, DüNDAR ZD, Vişneci EF, Koçak S. ve Gül M. Acil serviste pulmoner tromboembolili hastaların farklı puanlama araçları ile değerlendirilmesi. Genel Tıp Derg 28(4):151-156,2018.
67. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost vol. 83 3, 416-420, 2000.
68. Rodger MA, Maser E, Stiell I, Howley HE, Wells PS. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. Thromb Res 116(2):101–107, 2005.
69. Runyon MS, Webb WB, Jones AE, Kline JA. Comparison of the unstructured clinician estimate of pretest probability for pulmonary embolism to the Canadian score and the Charlotte rule: a prospective observational study. Acad Emerg Med vol. 12 (7), 587-593, 2005.
70. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. Ann Emerg Med. vol. 44; 503-510, 2004.
71. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. Arch Intern Med. 161:92–97, 2001.
72. Iles S, Hodges AM, Darley JR, Frampton C, Epton M, Beckert L.E.L, Town G.I. Clinical experience and pre-test probability scores in the diagnosis of pulmonary embolism. QJM vol.96(3); 211-215,2003.
73. Robert-Ebadi H, Mostaguir K, Hovens MM. Assessing clinical probability of pulmonary embolism: prospective validation of the simplified Geneva score. J Thromb Haemost 2017.
74. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. Arch Intern Med,168:2131–2136,2008.

75. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* vol.144 :165–171, 2006.
76. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Büller HR. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost*, vol. 99: 229-234, 2008.
77. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. vol. 168 19: 2131-2136, 2008.
78. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, vol. 8 : 957-970, 2010.
79. Ye YP, Li YY, Chen J, Zheng G, Ma X, Peng XX, Yang YH. The diagnostic values of Wells score and modified Geneva score for pretesting acute pulmonary embolism: a prospective study. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. Vol. 51(8):626–629, 2012.
80. Luo Q, Xie J, Han Q, Tang C, Chen X, Wu L, Chen R. Prevalence of venous thromboembolic events and diagnostic performance of the Wells score and revised Geneva scores for pulmonary embolism in patients with interstitial lung disease: a prospective study. *Heart Lung Circ*. 23(8):778–785, 2012.
81. Shen JH, Chen HL, Chen JR, Xing JL, Gu P, Zhu BF. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* vol. 41(3):482-92,2016..
82. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C. , Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2 :1247 – 55; 2004.
83. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Smithline HA, Plewa MC, Richman PB, O’neil BJ, Nordenholz K. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule out criteria. *J Thromb Haemost*; 6:772-780; 2008.

84. Singh B, Mommer SK, Erwin PJ, Mascarenhas SS, Parsaik AK. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) in pulmonary embolism—revisited: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J*, 307016, 2013.
85. Malavolta D, Quatela V, Moffat J, Ottolini BB. Effect of the Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria on subsequent thromboembolic events among low-risk emergency department patients: the PROPER randomized clinical trial. *Internal and Emergency Medicine* vol. 14: 309–310, 2019.
86. Van der, Cheung W, Kooij S. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *The Lancet* vol. 390(1091): 289-297, 2017.
87. Gorlicki J, Penaloza A, Germeau B, Mounneh T, Philippon AL, Truchot J, Douillet D, Steinier C. Safety of the Combination of PERC and YEARS Rules in Patients With Low Clinical Probability of Pulmonary Embolism: A Retrospective Analysis of Two Large European Cohorts. *Academic Emergency Medicine*, vol. 26(1): 23-30, 2019.
88. Sinclair A, Peprah K, Quay T, Mulla S, Weeks L. Diagnosis of pulmonary embolism in the Canadian context: clinical review findings from a health technology assessment. *Canadian Journal of Emergency Medicine* 107(20), 2018.
89. Tintinalli J, Stapczynski J, Ma OJ, Yealy D, Meckler G, Cline D. *Tintinalli's Emergency Medicine A Comprehensive Study*. Edt8, 2016.
90. Blok BK, Cheung DS, Platts TF. Mills. *First Aid for the Emergency Medicine Boards*, 2016.
91. Wellens HJJ, Conover MB. ECG recognition of acute pulmonary embolism. *The ECG in Emergency Decision Making*, 185-195, 2006.
92. Geibel A, Zehender M, Kaser W, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 25:843-8, 2005.
93. Keller K, Beule J, Balzer JO, Dippold W. Right bundle branch block and SIQIII-type patterns for risk stratification in acute pulmonary embolism. *Journal of Electrocardiology*, 49:512-518, 2016.

94. Thomson D, Kourounis G, Trenear R, et al ECG in suspected pulmonary embolism Postgraduate Medical Journal vol. 95: 12-17,2019.
95. Çiftçi O, Keskin S, Yılmaz KC, Karaçağlar E, Müderrisoğlu İH. The Role of Intrinsicoid Deflection Time in Precordial Leads Facing Right Ventricle and aVR for Diagnosis of Acute Pulmonary Thromboembolism and Determination Its Severity. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası vol.71(2):135-140,2018.
96. Tanaka R, Tani T, Nitta N, Tabata T, Matsutani N. Detection of Pulmonary Embolism Based on Reduced Changes in Radiographic Lung Density During Cardiac Beating Using Dynamic Flat-panel Detector: An Animal-based Study. 2019.
97. Steven E Weinberger, Barbara A Cockrill, and Jess Mandel. Principles of Pulmonary Medicine, 7th Edition,2019.
98. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM. Use of pulse oksimetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. American journal of medicine vol. 115, 203-205, 2003.
99. Favresse J, Lippi G, Roy PM, Chatelain B, Jacqmin H, Cate H, Mullier F. D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences vol. 55: 548-577,2018.
100. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: good, bad, and ugly. Int J Lab Hematol. vol. 39 (1):98–103;2017.
101. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. J Thromb Haemost. 5: 296; 2007.
102. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. Am J Med. 109(5):357-361; 2000.
103. Righini M, Van Es J, Den Exter PL. Age-Adjusted D-dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism. JAMA vol. 311(11):1117-1124; 2014.
104. Righini M, Nendaz M, Le Gal G, Bounameaux H, Perrier A. Influence of age on the cost-effectiveness of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. J Thromb Haemost. vol. 5: 1869-1877; 2007.

105. A. Linkins, S.M. Bates, E. Lang. Selective D-dimer testing for diagnosis of a first suspected episode of deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, vol. 57: 93-100, 2013.
106. Sharif S, Eventov M, Kearon C, Parpia S, Li M, Jiang R, Sneath P, Fuentes CO, Marriott C, De Wit K. Comparison of the age-adjusted and clinical probability-adjusted D-dimer to exclude pulmonary embolism in the emergency department. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2018.
107. Nagel SN, Steffen IG, Schwartz S, Hamm B, Elgeti T. Age-dependent diagnostic accuracy of clinical scoring systems and D-dimer levels in the diagnosis of pulmonary embolism with computed tomography pulmonary angiography (CTPA). *European Society of Radiology* 2019.
108. S. Chandra, P.K. Sarkar, D. Chandra, N.E. Ginsberg, R.I. Cohen. Finding an alternative diagnosis does not justify increased use of CT-pulmonary angiography. *BMC Pulm Med* 9, 2013.
109. J.A. Kline, A.E. Jones, N.I. Shapiro. Multicenter, randomized trial of quantitative pretest probability to reduce unnecessary medical radiation exposure in emergency department patients with chest pain and dyspnea *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014.
110. Vanni, S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, Bartolucci M, Bartolini M, Grifoni S Prognostic Value of Plasma Lactate Levels Among Patients With Acute Pulmonary Embolism: The Thrombo-Embolism Lactate Outcome Study. *Annals of Emergency Medicine* vol.61 (3):330-338, 2013.
111. Vanni S, Jimenez D, Nazerian P. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax* vol.70: 333–338, 2015.
112. Contenti J, Occelli C, Lemoel F, Ferrari P, Levrau J. Blood lactate measurement within the emergency department: A two-year retrospective analysis. *American Journal of Emergency Medicine* vol. 37: 401–406, 2019.
113. Urbina T, Bige N, Nguyen Y, Boelle PY, Dubee V, Joffre J, Abdallah I, Baudel JL, Maury E, Guidet B, Oufella HA. Tissue perfusion alterations correlate with mortality in

patients admitted to the intensive care unit for acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)* vol. 97(42): e11993, 2018.

114. Freitas P, Santos AR, Ferreira AM, Oliveira A, Gonçalves M. Derivation and external validation of the SHIELD score for predicting outcome in normotensive pulmonary embolism. *International Journal of Cardiology* Vol 281:119-124, 2019.

115. Serap AB, Haşim B, İlknur B, Taha G, Nesrin T, Füsün Y. Pulmoner embolide plazma laktat düzeyinin prognostik önemi. *Solunum hastalıkları* vol. 24(3):85-89,2014.

116. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, 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* vol 40, (11): 902–910, 2019.

117. Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen C, Meignan M, Jonson B. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: Part 2. Algorithms and clinical considerations for diagnosis of pulmonary emboli with V(PSPECT) and MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* vol. 36:1528-1538, 2009.

118. David M. Cline O. John Ma. Tintinalli's Emergency Medicine: Just the Facts, Third Edition 3rd, 2012.

119. Prof.Dr. Zeynep Kekeç. Tüm Yönleriyle Acil Tıp, Akademisyen Tıp kitapevi, 2013.

120. Sheen JJ, Haramati LB, Natenzon A, Ma H, Tropper P, Bader AS, Freeman LM. Performance of Low-Dose Perfusion Scintigraphy and CT Pulmonary Angiography for Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Chest* vol 153(1): 152-160, 2018.

121. Yavuz Sami Salihoğlu, Tarık Elri, Mustafa Aras. Akciğer Ventilasyon Perfüzyon Tek Foton Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme. *Nuclear Medicine Seminars, Nükleer Tıp Seminerleri 1*: 37-41, 2016.

122. BajcM, Lindqvist A. Ventilation/Perfusion SPECT Imaging—Diagnosing Other Cardiopulmonary Diseases Beyond Pulmonary Embolism. *Seminars in Nuclear Medicine*, Vol 49 (1):4-10,2019.

123. Michael P. Gruber, Todd M. Bull. *Clinical Respiratory Medicine (Fourth Edition)*, 2012.

124. Michael B. Gotway MD, Brett M. Elicker MD. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, Sixth Edition, 2016.
125. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* vol. 210:689-91, 1999.
126. Jeffrey I. Weitz, in Goldman's Cecil Medicine, Twenty Fourth Edition, 2012.
127. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials, *Circulation* vol. 1106: 744-749, 2004.
128. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed?. *Clin Chest Med* 24:13-28, 2003.
129. Ehrman R, Favot M. Can Echocardiography Be Used to Diagnose Pulmonary Embolism at the Bedside?. *Annals of Emergency Medicine* 72(3):310–311, 2018.
130. Çelik HG, Aytekin S. Echocardiography in Diagnosis and Risk Stratification of Acute Pulmonary Embolism. *Turkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* vol. 8(6):66-71, 2015.
131. Kurzyrna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, Onisz K, Kuca P, Tomkowski W, Burakowski J, Wawrzyńska L. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* vol. 90 (5): 507-511, 2002.
132. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzyński M, Kurnicka K, Dzikowska-Diduch O, Palczewski P, Wyzgal A. Prognostic Value of Echocardiography in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* vol. 7 (6): 553-560, 2014.
133. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1416 patients. *Chest* vol. 133:358-62, 2008.

134. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Eur Heart J* vol. 16: 534-8,1995.
135. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001; 85:628-34.
136. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* vol. 331 (7511):259, 2005.
137. Cohen DM, Winter M, Lindenauer PK, Walkey AJ. Echocardiogram in the Evaluation of Hemodynamically Stable Acute Pulmonary Embolism: National Practices and Clinical Outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. Vol. 15(5):581-588,2018.
138. Kucher N, Luder CM, Dörnhöfer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J* vol. 24 (4): 366-376, 2003.
139. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* vol. 85: 462-8,1992.
140. Bikdeli B, Lobo JL, Jimenez D, Green P, Fernandez-Capitan C, Bura-Riviere A, Otero R, Ditulli M, Galindo S, Ellis M. Early use of echocardiography in patients with acute pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Journal of the American Heart Association* vol. 7 (17), 2018.
141. Rodrigues DC, Alzuphar S, Combescure C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* vol.14 (9): 1765-1772, 2016.
142. Baker M and Cruz DL. *Deep Venous Thrombosis, Ultrasound*. StatPearls Publishing, 2018.

143. Goodacre S, Sampson F, Thomas S. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* vol. 5:6, 2005.
144. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, Bounameaux H. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients, *Thromb Haemost* vol. 95 (6):963-966, 2006.
145. Cogo A, Lensing AWA, Kopman MMW. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BrMed J* 316:17-20, 1998.
146. Huisma MV, Klok FA. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* vol. 11: 412-22, 2013.
147. Dagadaki O, Birbas K, Mariolis T, Baltopoulos G, Myrianthefs P. Necessity of the Periodical Ultrasound Assessment of the Peripheral Venous System in Intensive Care Unit Patients. *Ultrasound in Medicine&Biology* vol. 45, (2):367-373,2019.
- 148-. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, Meyer G, Chatellier G. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study, *J Thromb Haemost* vol. 10 (5):743-750, 2012.
149. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Jablonski KA, Leeper KV Jr., Naidich DP, Sak DJ, Sostman HD, Tapson VF, Weg JG, Woodard PK. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* vol. 152 (7): 434-43, 2010.
150. Tsuchiya N, van Beek EJR, Ohno Y, Hatabu H, Kauczor HU, Swift A, Vogel-Claussen J, Biederer J, Wild J, Wielpütz M, Schiebler ML. Magnetic resonance angiography for the primary diagnosis of pulmonary embolism: A review from the international work shop for pulmonary functional imaging. *World J Radiol* vol. 10 (6): 52–64,2018.
151. Pressaccoa J, Papas K, Lambertc J, Finn JP, Chaunye JM, Desjardins A. Magnetic resonance angiography imaging of pulmonary embolism using agents with blood pool

properties as an alternative to computed tomography to avoid radiation exposure. *European Journal of Radiology* vol. 113:165-173, 2019.

152. Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TW, Woodard PK et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *AJR Am J Roentgenol* vol. 189:1071–1076, 2007.

153. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV Jr, Popovich J Jr, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* vol. 354(22):2317-27, 2006.

154. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spinal computed tomography replace the ventilation perfusion scan. *Clin Chest Med* vol. 24: 29-38; 2003.

155. Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, DE Roos A, Dekkers OM, Huisman MV. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography pulmonary angiography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* vol. 7(9):1491-8, 2009.

156. Chen Z, Deblois S, Toporowicz K, Boldeanu I, Francoeur MO, Sadouni M, Lepanto L, Chartrand-Lefebvre C. Yield of CT pulmonary angiography in the diagnosis of acute pulmonary embolism: short report. *BMC Res Notes* 12:41, 2019.

157. Piechowiak EI, Peter JF, Klose KJ. Intravenous iodinated contrast agents amplify DNA radiation damage at CT Radiology. *Radiology* vol. 275: 692-697, 2015.

158. Tromeur C, van der Pol LM, Le Roux PY, Ende-Verhaar Y, Salaun P, Leroyer C, Klok FA. Computed tomography pulmonary angiography versus ventilation-perfusion lung scanning for diagnosing pulmonary embolism during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* vol. 104(1): 176-188, 2019.

159. Chen GL, Shen DH, Wei J, Wang H, Liu YF, Duan Q. Incidental pulmonary embolism in suspected stroke patients undergoing carotid CT angiography. *La radiologia medica* vol.123 (6):399–40, 2018.

160. Dai L, Dai L, Shi G, Li Y, Zhao B. Values of thoracic contrast-enhanced computed tomography in detecting incidental pulmonary thromboembolism in patients with malignant tumors. *Oncology letters* vol. 17(1): 355-359, 2019.
161. Farrell C, Jones M, Girvin F, Ritchie G, Murchison JT. Unsuspected pulmonary embolism identified using multidetector computed tomography in hospital outpatients. *Clin Radiol* vol. 65 (1):1-5, 2010.
162. Jia CF, Li YX, Yang ZQ, Zhang ZH, Sun XX, Wang ZQ. Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on coronary computed tomographic angiography, *J Comput Assist Tomogr.* vol. 36 (2):187-190, 2012.
163. Kraaijpoel N, Bleker SM, van Es N, Mahé I, Muñoz A. Treatment and long-term clinical outcomes of incidental pulmonary embolism in cancer patients: an international prospective cohort study. *Thrombosis Research* vol. 164:193-194, 2018.
164. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, *Chest* vol. 141 (2):419-494, 2012.
165. Le Roux PY, Robin P, Tromeur C, Davis A, Robert-Ebadi H, Carrier M, Salaun PY. SPECT V/Q for the diagnosis of pulmonary embolism: protocol for a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy and clinical outcome. *BMJ open* vol. 8(4):22-24, 2018.
166. Van Belle A, Büller HR, Huisman MV. Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* vol.295(2):172-179, 2006.
167. Righini M, Le Gal G, Aujesky D. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* vol. 371(9621):1343-1352, 2008.
168. Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, Büller HR, Cate HT, Hoes AW, Moons KG, Prins MH, Oudega R, van Weert HC, Stoffers HE. Safe exclusion of pulmonary

embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ* vol. 345:6564, 2012.

169. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de MP, Slosman DO, Didier D, Junod A. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* vol. 13 (6) :1365-1370, 1999.

170. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, Leveau P, Furber A. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* vol. 144 (3):157-164, 2006.

171. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure* vol. 18(3):226-241, 2016.

172. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* vol. 370:1402–1411, 2014.

173. Torbicki A, Galiè N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* vol. 41 (12):2245-2251, 2003.

174. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest* vol. 127 (3):1051-1053, 2005.

175. Krivec B, Voga G, Zuran I, Skale R, Pareznik R, Podbregar M, Noc M. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis, *Chest* vol. 112 (5):1310-1316, 1997.

176. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, Chlebus M, Kuch-Wocial A, Pruszynski B, Gurba H. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs. spiral CT. *Chest* vol. 112 (3):722-728, 1997.

177. Kruij MJ, Slob MJ, Schijen JH. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med* vol. 162:1631-1635, 2002.
178. Anderson DR, Wells PS, Kovacs M. Use of spiral computerized tomography (CT) to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department (abstract). *Thromb Haemost* vol. 7: 56, 2001.
179. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism, *Arch Intern Med* vol. 164 (22):2483-2487, 2004.
180. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruij MJ, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FW, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* vol. 295 (2):172-179, 2006.
181. Koukouraki SI, Hatzidakis AA, Mitrouska I, Stathaki MI, Perisinakis K. Does lung perfusion scintigraphy continue to have a role in the clinical management of patients suspected of pulmonary embolism in the CT pulmonary angiography era?. *Annals of nuclear medicine* vol. 32(10):709-714, 2018.
182. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, Lang E, Stiell I, Kovacs G, Dreyer J, Dennie C, Cartier Y, Barnes D, Burton E, Pleasance S, Skedgel C, O'Rourke K, Wells PS. Computed tomographic pulmonary angiography vs. ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* vol. 298 (23):2743-2753, 2007.
183. Tsai J, Grosse SD, Grant AM, Hooper WC, Atrash HK. Trends in in-hospital deaths among hospitalizations with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* vol. 172 (12):960-961, 2012.
184. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med* vol. 171 (9):831-837, 2011.

185. Di Minno MN, Ageno W, Dentali F. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism: comment. *J Thromb Haemost* vol. 12: 2136, 2014.
186. Ayaram D, Bellolio MF, Murad MH, Laack TA, Sadosty AT, Erwin PJ, Hollander JE, Montori VM, Stiell IG, Hess EP. Triple rule-out computed tomographic angiography for chest pain: a diagnostic systematic review and meta-analysis, *Acad Emerg Med* vol. 20 (9): 861-871, 2013.
187. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* vol. 353 (9162):1386-1389, 1999.
188. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M. 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* vol. 117 (13):1711-1716, 2008.
189. Bikdeli, B, Jimenez, D, Hawkins, M, Ortíz, S, Prandoni, P, Brenner, B, Monreal, M. Rationale, design and methodology of the computerized registry of patients with venous thromboembolism (RIETE). *Thrombosis and haemostasis* vol. 118 (01): 214-224, 2018.
190. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, Marin E, Aracil E, Sueiro A, Yusen RD. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* vol. 181 (9):983-991, 2010.
191. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost* vol. 8(7):1509-1514, 2010.
192. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: Risk assessment and management. *Eur. Heart J.* Vol. 33:3014–3022, 2012.
193. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit, M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J. Am. Coll. Cardiol* vol. 67: 976–990, 2016.

194. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* vol. 170(15):1383-1389, 2010.
195. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* vol. 9(10): 2115-2117, 2011,
196. Sam A, Sánchez D, Gómez V, Wagner C, Kopecna D, Zamarro C, Moores L, Aujesky D, Yusen R, Jiménez CD. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism, *Eur Respir J* vol. 37 4:762-766, 2011.
197. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* vol. 170(15):1383–1389, 2010.
198. Spirk D, Aujesky D, Husmann M, Hayoz D, Baldi T, Frauchiger B, Banyai M, Baumgartner I, Kucher N. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. The SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost* vol. 106: 978-984, 2011.
199. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* vol. 124 (24):2716-2724, 2011.
200. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia study. *J Thromb Haemost* vol. 9:1500–1507, 2011.
201. Quezada CA, Bikdeli B, Villén T, Barrios D, Mercedes E, León F. Accuracy and interobserver reliability of the simplified pulmonary embolism severity index versus the hestia criteria for patients with pulmonary embolism. *Academic Emergency Medicine* vol.26:394-401, 2018.

202. Barrios, D, Morillo, R, Yusen, R. D, Jiménez, D. Pulmonary embolism severity assessment and prognostication. *Thrombosis research* vol.163:246-251, 2018.
203. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care* vol. 15 (2):103, 2011.
204. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* vol. 29(12):1569-1577, 2008.
205. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blümel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism [see comments]. *Circulation* vol. 97(19): 1946-1951,1988.
206. Becattini C, Agnelli G, Germini F, Vedovati MC. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* Vol. 43: 1678-1690, 2014.
207. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JWJr., Haghi D, Kaminski WE, Neumaier M, Schoenberg SO, Fink C. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* vol. 39(4):919-926, 2012.
208. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* vol. 178(4):425-430, 2008.
209. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* vol. 43(6):1669-1677, 2014.
210. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, Hardeman JA, van der Griend R, Koster T, Prins MH, Biesma DH. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* vol. 8(6): 1235-1241, 2010.

211. Ramjug S, Adão R, Lewis R, Coste F, de Man F, Jimenez D, Vonk-Noordegraaf. A. Highlights from the ERS International Congress 2018: Assembly 13–Pulmonary Vascular Diseases. 2019.
212. Dellas C, Lob JL, Rivas A, Ballaz A, Portillo AK, Nieto R, Jiménez D. Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters, H-FABP and multidetector CT. *International journal of cardiology* vol. 265: 223-228, 2018.
213. Kostrubiec M, Pływaczewska M, Jiménez D, Lankeit M, Ciurzynski M., Konstantinides S and Pruszczyk P. The Prognostic Value of Renal Function in Acute Pulmonary Embolism, A Multi-Centre Cohort Study. *Thrombosis and haemostasis* vol. 119(01):140-148, 2019.
214. Trimaille A, Benjamin M, Mélanie G, Clotilde M, Han SL, Annie T, Patrick O, Laurence J and Olivier M. Assessment of Renal Dysfunction Improves the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) for Risk Stratification in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Journal of clinical medicine* vol.8(2):160, 2019.
215. Firoozehi E, Faraji N, Abtahi H, Peiman S. The value of on-admission serum Sodium level on 30-day outcome in acute pulmonary embolism. *European Respiratory Journal* 2018 .
216. Meyer G, Vicaut E, Danays T. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* vol. 370:1402-1411, 2014.
217. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* vol. 60: 132-135, 1984.
218. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* vol. 27(3): 540-544, 1999.
219. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* vol. 145(1):130-136,1992.
220. Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbroum AA. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung* vol. 184(1): 1-5, 2006.

221. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, Gouin F, Brimiouille S, Collart F. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* vol. 35 (8):1948-1954, 2007.
222. Kjaergaard B, Rasmussen BS, de Neergaard S, Rasmussen LH, Kristensen SR. Extracorporeal cardiopulmonary support may be an efficient rescue of patients after massive pulmonary embolism. An experimental porcine study. *Thromb Res* vol. 129 (4):147–151, 2012.
223. Kjaergaard B, Kristensen JH, Sindby JE, de Neergaard S, Rasmussen BS. Extracorporeal membrane oxygenation in life-threatening massive pulmonary embolism. *Sage journal*, 2019.
224. Meneveau N, Capellier G, Blanquette B, Guillon B, Pili-Floury S, Kimmoun A, Schiele F. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with pulmonary embolism. *European Heart Journal* vol. 39(1): 563, 2016 .
225. Latham M, Sarah L and Hiles A. Retrospective Review Of Thrombolysis For Acute Submassive Pulmonary Embolism. *Critical Care Medicine* vol. 47(1): 407,2019.
226. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, Echenberg D, Fayad T, Farand P. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother* vol. 44(6):994-1002 , 2010.
227. Van Dongen CJ, Van Den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins vs. adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010.
228. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med* vol. 122(10):919-930, 2009.
229. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* vol. 106(9): 3049-3054, 2005.

230. Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med* vol. 156(15):1645-1649,1996.
23. Quinlan DJ, McQuinlan A, Eikelboom JW. Low-molecularweight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*;140:175-83, 2004.
232. Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism, *Blood* vol. 118(20):5394-5400, 2011.
233. Samama MM, Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med* vol. 15(1): 119-123, 1995.
234. Omar P, Haqqani Mark D, Iafrati Jane E, Freedman. *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Pharmacology of Antithrombotic Drugs. Second Edition: 94-109, 2007.*
235. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* vol.141(2):24-43, 2012.
236. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis - Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* vol. 110(6):1087-1107, 2013.
237. Carlquist JF, Anderson JL. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update. *Circulation* vol. 124(23): 2554-2559 , 2011.
238. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, O Kane DJ, Xia F, Verbrugge RR, Gage BF, Teagarden JR. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol* vol. 55(25): 2804-2812, 2010.

239. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. In: Kayaalp SO ed.Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Dokuzuncu baskı.Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd Şti. 584-617, 2000.
240. Patel S, Patel N, Dulebohn S and Gossman W Warfarin. StatPearls, 2019.
241. Christian T. Ruff, Marc S. Sabatine. Genomics-Guided Antithrombotic Therapy for Acute Coronary Syndromes, Genomic and Precision Medicine. Third Edition, 2018.
242. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Stevens SM. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest vol. 149(2): 315-52, 2016.
243. Weinberg A, Tapson VF. Pulmonary Embolism Cardiology Secrets, Fifth Edition, 522-533, 2018.
244. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. J Intern Med vol. 275:1-11, 2014.
246. Tromeur C, van der Pol LM, Mairuhu AT, Leroyer C, Couturaud F, Huisman MV, Klok FA. Novel Anticoagulant Treatment for Pulmonary Embolism with Direct Oral Anticoagulants Phase 3 Trials and Clinical Practice. In Seminars in interventional radiology vol. 35: 83-91, 2018.
246. Lamsam L, Sussman ES, Iyer AK, Bhambhvani HP, Han SS, Skirboll S, Ratliff JK. Intracranial Hemorrhage in Deep Vein Thrombosis/Pulmonary Embolus Patients Without Atrial Fibrillation: Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin. Stroke. AHA Journals vol. 49: 1866–1871, 2018.
247. Groetzinger LM, Miller TJ, Rivosecchi RM, Smith RE, Gladwin MT. Apixaban or Rivaroxaban Versus Warfarin for Treatment of Submassive Pulmonary Embolism After Catheter-Directed Thrombolysis. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis vol. 24(6): 908-913, 2018.
248. The EINSTEIN–PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med vol. 366:1287-97, 2012.
249. Iqbal H. Jaffer, Jeffrey I. Weitz. Antithrombotic Drugs, Hematology, Seventh Edition: 2168-2188, 2018.

250. Imberti D, Becattini C, Bernardi E, Camporese G, Cuccia C, Dentali F, Paretti D. Multidisciplinary approach to the management of patients with pulmonary embolism and deep vein thrombosis: a consensus on diagnosis, traditional therapy and therapy with rivaroxaban. *Internal and emergency medicine* 13(7):1037-1049, 2018.
251. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* vol.129:764-72, 2014.
252. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* vol. 361:2342-52, 2009.
253. Goldhaber SZ, Schellong S, Kakkar A. Treatment of acute pulmonary embolism with dabigatran versus warfarin. A pooled analysis of data from RE-COVER and RE-COVER II. *Thromb Haemost* vol. 116:714-21, 2016.
254. Agnelli G, Buller HR, Cohen A. AMPLIFY-EXT investigators. Oral apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* vol. 368:699-708, 2013.
255. Weycker D, Li X, Wygant GT. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin as outpatient treatment of venous thromboembolism in US clinical practice. *Thromb Haemost* vol. 118 (11), 2018.
256. Dzudovic J, Dzudovic B, Subota V, Antunovic M, Stavric M, Subotic B, Obradovic S. Differences between activities of coagulation factors after one month of therapy with different direct oral anticoagulant in pulmonary embolism patients. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* vol. 44(2):236-242, 2019.
257. Hokusai-VTE investigators, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* vol. 369:1406-15 2013.
258. Eldredge JB, Spyropoulos AC. Direct oral anticoagulants in the treatment of pulmonary embolism. *Current medical research and opinion* 131-140, 2018.
259. Hao, Qiukui. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 12, 2018.
260. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Come PC, Lee RT, Parker JA. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion, *Lancet* vol. 341: 507-511,1993.

261. Engelberger RP, Kucher N. Reperfusion treatment for acute pulmonary embolism. *Hämostaseologie* vol.38(02): 98-105, 2018.
262. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays . Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* vol. 69 (12): 1536-1544, 2017.
263. Uçar EY. Trombolitik Tedavi, *Türkiye Klinikleri Journal of Pulmonary Medicine Special Topics* vol. 9.1: 39-43, 2016.
264. Meneveau N, Schiele F, Metz D. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: Immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* vol.31:1057-63. 1998.
265. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. *American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest* vol. 141(2):419-494, 2012.
266. Meneveau N, Seronde M, Blonde M, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, Caulfield F, Schiele F, Bernard Y, Bassand JP. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* vol. 129:1043-50,2006.
267. Daley MJ, Murthy MS, Peterson EJ. Bleeding risk with systemic thrombolytic therapy for pulmonary embolism: scope of the problem. *Thromb Res* vol. 133:57-66, 2015.
268. Zhang Z, Zhai Z, Liang L. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: A systematic review and metaanalysis. *Thromb Res* vol.133:357-63, 2014.
269. Rothschild, Daniel P, James A. Goldstein, and Terry R. Bowers. "Low-dose systemic thrombolytic therapy for treatment of submassive pulmonary embolism: Clinical efficacy but attendant hemorrhagic risks. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* vol. 93(3): 506-510, 2019.

270. Mathew TC, Ramsaran EK, Aragam JR. Impending paradoxical embolism in acute pulmonary embolism: diagnosis by transesophageal echocardiography and treatment by emergent surgery, *Am Heart J* vol. 129,4:826-827, 1995.
271. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment, *Chest* vol. 137:164-170, 2010.
272. Malekan R, Saunders PC, Yu CJ. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: comprehensive therapy for high risk massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* vol. 94:104-8, 2012.
273. Takahashi H, Okada K, Matsumori M. Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse. *Ann Thorac Surg* vol. 94: 785-9, 2012.
274. Stein PD, Alnas M, Beemath A, Patel NR. Outcome of pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol* vol. 99:421-3, 2007.
275. Fukuda I, Taniguchi S. Embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: from Trendelenburg's procedure to the contemporary surgical approach. *Surg Today* vol. 41:1-6, 2011.
276. Mkalaluh S, Szczechowicz M, Karck M, Szabo G. Twenty-Year Results of Surgical Pulmonary Thromboembolectomy in Acute Pulmonary Embolism. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, (just-accepted), 2019.
277. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* vol.129:479-86, 2014.
278. Siablis D, Karnabatidis D, Katsanos K. Angiojet rheolytic thrombectomy versus local intrapulmonary thrombolysis in massive pulmonary embolism: a retrospective data analysis. *J Endovasc Ther* vol. 12:206-14, 2005.
279. Kuo, William T. "Pulmonary embolism response to fragmentation, embolectomy, and catheter thrombolysis (PERFECT): initial results from a prospective multicenter registry." *Chest* vol. 148: 667-673, 2015.

280. De Gregorio, Miguel Angel, et al. "Catheter-directed aspiration thrombectomy and low-dose thrombolysis for patients with acute unstable pulmonary embolism: Prospective outcomes from a PE registry." *International journal of cardiology* , 2019.
281. Stein PD, Matta F, Keyes DC, Willyerd GL. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am J Med* vol. 125(5):478-484, 2012.
282. Muriel A, Jiménez D, Aujesky D, Bertoletti L, Decousus H, Laporte S, Mismetti P, Muñoz FJ, Yusen R, Monreal M. RIETE Investigators Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* vol. 63 16:1675-1683, 2014.
283. Stein PD, Dalen JE, Matta F, Hughes MJ. Optimal therapy for unstable pulmonary embolism. *The American journal of medicine. The American Journal of Medicine*, Vol. 132(2): 168-17, 2019.
284. Joels CS, Sing RF, Heniford BT. Complications of inferior vena cava filters. *Am Surg*;6 9:654-9, 2003.
285. Newma AB, Sutton-Tyrrell K, Vogt MT, Kuller, L. H. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *Jama*, 270(4), 487-489,1993.
286. Cui R, Iso H, Yamagish K, Tanigawa T, Imano H, Ohira T, Shimamoto T. Ankle-arm blood pressure index and cardiovascular risk factors in elderly Japanese men. *Hypertension research* vol.26(5): 377-382, 2003.
287. Karabay Ö, Karaçelik M, Yılık L, Tekin N, İriz AB, Kumdereli S, Çalkavur T. İskemik periferik arter hastalığı: Bir tarama çalışması. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, vol. 20(3), 450-457, 2012.
288. Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, Portman R. Evaluation of white coat hypertension in children: importance of the definitions of normal ambulatory blood pressure and the severity of casual hypertension. *American Journal of Hypertension* vol. 14(9):855–860, 2011.
289. Yılmaz Z, Ercan G, Recep D. Affecting factors on early mortality in elderly patients diagnosed with pulmonary embolism in emergency department. *Turkish journal of geriatrics*: vol. 18(2):97-103, 2015.

290. Doğan C, Cömert Sş, Çağlayan B, Mutlu Ş, Fidan A, Kırıl N. Retrospective Evaluation Of Pulmonary Thromboembolism Cases. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi vol.30(1):15-21, 2016.
291. Stein PD, Huang HL, Afzal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital, relation to age, sex, and race. Chest vol.116: 909-13, 1999.
292. Özel BA, Ekinci EB, Kayıpmaz AE, Kocalar ÜG, Çelikel E, Kavalcı C. ;Analysis of the use of resources and features of presentations and the trends in geriatric patients presenting to the emergency department: 2011-2015. Turk Geriatri Derg, 19(3):154-16, 2016.
293. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K.Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. J Thromb Haemost vol. 7(8):1297–1303,2009.
294. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. Am J Hematol vol. 83: 97–102, 2008.
295. OKeefe, K, Taylor B, Anderson, W andTaylorvS. Characteristics And Outcomes Of Current Smokers With Acute Pulmonary Embolism. Critical Care Medicine vol. 47(1), 514,2019.
96. Altınsoy B, Erboy F, Tanrıverdi H, Uygur F, Örnek T, Atalay F and Tor M. Syncope as a presentation of acute pulmonary embolism. Therapeutics and clinical risk management, 2016.
297. De Miguel-Díez J, López-de-Andrés A, Jiménez-Trujillo I,Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Lorenzo A. Mortality after pulmonary embolism in patients with diabetes. Findings from the RIETE registry. European Journal of Internal Medicine vol. 59, 46-52, 2019.
298. Li, YP, Shen L, Huang W, Hu XF, Xie D, Yang J, Jiang GN. Prevalence and risk factors of acute pulmonary embolism in patients with lung cancer surgery. In Seminars in thrombosis and hemostasis vol. 44: 334-340, 2018.
299. Gong X, Duan Z, Yuan Y. Long-term prognosis and related factors towards patients with acute pulmonary thromboembolism. Int J Clin Exp Med. 2015; 8(5): 7906–7913, 2015.

300. Jiménez D, Bikdeli B, Barrios D, Quezada A, del Toro J, Vidal G, Monreal M. Epidemiology, patterns of care and mortality for patients with hemodynamically unstable acute symptomatic pulmonary embolism. *International journal of cardiology* 269:327-333, 2018.
301. Thompson, B. Taylor, and Christopher Kabrhel. Overview of acute pulmonary embolism in adults. UpToDate, Waltham MA, 2018 .
302. Carroll, Brett J. "Multimodality assessment of right ventricular strain in patients with acute pulmonary embolism." *The American journal of cardiology* 122(1): 175-181, 2018.
303. Duru S, Ergün R, Dilli A, Kaplan T, Kaplan B, Ardıç S. Pulmoner embolide klinik, laboratuvar ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi sonuçları: 205 hastanın retrospektif değerlendirmesi. *Anadolu Kardiyol Dergisi* vol. 12: 142-9,2012.
304. Sista, Akhilesh K. "A pulmonary embolism response team's initial 20 month experience treating 87 patients with submassive and massive pulmonary embolism." *Vascular Medicine* 23.1: 65-71, 2018.
305. Ateş H, Ateş İ, Kundi H, Yılmaz FM. Diagnostic validity of hematologic parameters in evaluation of massive pulmonary embolism. *Journal of clinical laboratory analysis*, 31.5: 22072, 2017.
306. Kempny A, McCabe C, Dimopoulos K, Price LC, Wilde M, Limbrey R, Wort SJ. Incidence, mortality and bleeding rates associated with pulmonary embolism in England between 1997 and 2015. *International journal of cardiology*, vol. 277: 229-234, 2019.
307. Gökşenoğlu NÇ, Aksoy E, Bodur Y, Akyıl FT, Sevim T. Prevalence of Pulmonary Thromboembolism in Patients Admitted to Emergency Department. *Eur Arch Med Res*; 35 (1): 6-10, 2019.
308. Vinson DR, Ballard DW, Huang J, Reed ME, Lin JS, Kene MV, Pleshakov TS. Outpatient management of emergency department patients with acute pulmonary embolism: variation, patient characteristics, and outcomes. *Annals of emergency medicine* vol. 72(1):62-72, 2018.



BAŞKENT 25.
ÜNİVERSİTESİ Yılı

Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu



TS-EN-ISO 9001
KALİTE SİSTEM BELGESİ



Sayı : 94603339-604.01.02/ 8281
Konu : Proje Onayı

27/02/2018

ACİL TIP ANABİLİM DALINA

Anabilim Dalınızda görev yapmakta olan Dr. Ayşegül Akçebe Aydın tarafından yürütülecek olan KA18/49 nolu "Acil serviste akut pulmoner emboliye bağlı sağ ventrikül disfonksiyonunun bir göstergesi olarak kan basıncı indeksi" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz tarafından uygun bulunmuştur. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayımlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŞ
Kurul Başkanı

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Institutional Review Board (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.

