



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSTE PULMONER EMBOLİ ÖN TANISI
İLE BİLGİSAYARLI ANJİOGRAFİ İSTENEN
HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kamile KARABULUT ERDOĞAN

Antalya, 2023



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSTE PULMONER EMBOLİ ÖN TANISI
İLE BİLGİSAYARLI ANJİOGRAFİ İSTENEN
HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kamile KARABULUT ERDOĞAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Erkan GÖKSU

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitim dönemim boyunca bilgi ve tecrübeleri paylaştan, hekimliği ve bilim insanı olmasıyla bizlere örnek olan, tez dönemim boyunca sonuna kadar destek olan tez danışman hocam Prof. Dr. Erkan GÖKSU'ya,

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Ana Bilim Dalı'nın Akdeniz Acil olarak marka haline gelmesini sağlayan, acil tıp eğitimini en güzel şekilde öğrencilerine aktaran, hekimliğin sadece meslek değil hayat biçimi olduğunu gösteren ve hekimlik hayatıma eşsiz katkılarından dolayı değerli öğretim üyerleri Prof. Dr. Oktay ERAY'a, Prof. Dr. Yıldray ÇETE'ye, Prof. Dr. Cem OKTAY'a, Prof. Dr. Ahmet Fırat BEKTAŞ'a, Prof. Dr. Mutlu KARTAL'a, Prof. Dr. Seçgin SÖYÜNCÜ'ye, Prof. Dr. Özlem YİĞİT'e, Prof. Dr. Aslıhan YÜRÜKTÜMEN ÜNAL'a, Öğ. Gör. Süleyman İBZE'ye,

Dört yıl boyunca her anımızı birlikte geçirdiğimiz ve çalışmaktan keyif aldığım asistan doktor arkadaşlarıma,

Acil servis yönetiminin ekip işi olduğunu gösteren ve bu güzel ekibin parçası olan hemşire, paramedik, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen aileme,

Ve uzmanlık eğitimim boyunca her anıma şahitlik eden ve her konuda arkamda duran sevgili eşim Özkan ERDOĞAN'a,

Sonsuz teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltma Dizini	vi
Şekiller Dizini	viii
Tablolar Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pulmoner Tromboemboli Tanımı	3
2.2. Pulmoner Vasküler Yapıların Değerlendirilmesi	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Risk Faktörleri	4
2.5. Patofizyoloji	6
2.6. Klinik Semptom ve Bulgular	9
2.7. Klinik Olasılık Değerlendirmesi	11
2.8. Pulmoner Tromboembolide Tanısal Testler	15
2.8.1. Akciğer Grafisi	15
2.8.2. Elektrokardiyogram (EKG)	16
2.8.3. Arter Kan Gazı	17
2.8.4. D-dimer	17
2.8.5. Kardiyak Troponinler	19
2.8.6. Natriüretik Peptitler	19
2.8.7. Ekokardiyografi	20
2.8.8. Venöz Doppler Ultrasonografi (USG)	21
2.8.9. Pulmoner Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (PBTA)	22
2.8.10. Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q) Akciğer Sintigrafisi	23
2.8.11. Manyetik Rezonans Görüntüleme	24
2.8.12. Pulmoner Anjiyografi	25
2.9. Pulmoner Tromboembolide Tanı Stratejileri	25
2.9.1. Hemodinamik Stabil olan Pulmoner Tromboemboli Şüpheli Hastalar	26

2.9.2. Hemodinamik Unstabil olan Pulmoner Tromboemboli Şüpheli Hastalar	27
2.10. Pulmoner Tromboemboli Şiddetinin Belirlenmesi	29
2.11. Prognostik Değerlendirme ve Risk Sınıflaması	30
2.12. Tedavi Yaklaşımı	32
2.12.1. Genel Destek Tedavi	35
2.12.2. Antikoagülan Tedavi	35
2.12.2.1. Parenteral Antikoagülanlar	35
2.12.2.2. Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar (YOAK)	36
2.12.2.3. Vitamin K Antagonistleri (VKA)	39
2.12.3. Reperfüzyon Tedavisi	39
2.12.3.1. Sistemik Trombolitik	39
2.12.3.2. Perkütan Katater ile Tedavi	41
2.12.3.3. Cerrahi Embolektomi	42
3. MATERYAL VE METOD	44
3.1. İstatistiksel Analiz	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	57
7. ÖZET	59
8. ABSTRACT	61
9. KAYNAKLAR	63

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKG	Arter Kan Gazı
aPTZ	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
BNP	B-tipi Natriüretik Peptit
CI	Güven Aralığı
CO	Kardiyak Output
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	Derin Ven Trombozu
ĐİK	Dissemine İnvasküler Koagülasyon
ECMO	Ekstrakorporal Membran Oksijenasyonu
EKG	Elektrokardiyogram
ELISA	Enzime Bağlı İmmünsorbent Assay
INR	Uluslararası Normalize Oran
KOAH	Kronik Obsrüktik Akciğer Hastalığı
LV	Sol Ventrikül
MRA	Manyetik Rezonans Anjiyografi
MI	Miyokard Enfarktüsü
NT-proBNP	N-terminal proBNP
PAP	Pulmoner Arter Basıncı
PBTA	Pulmoner Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
PIOPED	Pulmoner Emboli Tanısının Prospektif İncelenmesi
PEITHO	Pulmoner Emboli Tromboliz Çalışması
PERC	Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri
PESI	Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi
PTE	Pulmoner Tromboembolizm
PVR	Pulmoner Vasküler Rezistans
RV	Sağ Ventrikül
SKB	Sistolik Kan Basıncı
sPESI	Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi
TAPSE	Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Ekskürsiyonu
TY	Triküspit Yetmezlik

TTE	Transtorasik Ekokardiyografi
TÖE	Transözofageal Ekokardiyografi
UFH	Fraksiyone Olmayan Heparin
USG	Ultrasonografi
V/Q	Ventilasyon Perfüzyon
VCI	Vena Cava İnfior
VKA	Vitamin K Antagonisti
VTE	Venöz Tromboembolizm
YOAK	Yeni Nesil Oral Antikoagölanlar



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. YEARS tanı algoritması	14
Şekil 2.2. Hemodinamik stabil olan PTE şüpheli hastada tanı algoritması	27
Şekil 2.3. Hemodinamik unstabilitesi olan PTE şüpheli hastada tanı algoritmi	28



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. Venöz tromboembolizm risk faktörleri	6
Tablo 2.2. Hemodinamik unstabilite tanımı (Akut Yüksek Riskli PTE)	9
Tablo 2.3. PTE’de görülen semptom ve bulgular	10
Tablo 2.4. Wells (Kanada) PTE klinik olasılık sınıflaması	12
Tablo 2.5. Revize Geneva (Cenevre) PTE klinik olasılık skorlaması	13
Tablo 2.6. Pulmoner tromboemboli dışlama kriterleri	15
Tablo 2.7. PTE’ de görülen akciğer grafisi bulguları	16
Tablo 2.8. PTE’li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları	16
Tablo 2.9. Plazma d-dimer düzeyinin yükseldiği durumlar	17
Tablo 2.10. Transtorasik ekokardiyografide PTE bulguları	21
Tablo 2.11. PBTA’nun güçlü-zayıf yanları ve radyasyon maruziyeti	23
Tablo 2.12. Revize edilmiş PIOPED II kriterlerine göre V/Q sintigrafi sınıflandırması	24
Tablo 2.13. PESI ve basitleştirilmiş PESI (sPESI)	30
Tablo 2.14. Hemodinamik unstabilite tanımı (Akut Yüksek Riskli PTE)	31
Tablo 2.15. Pulmoner tromboemboli şiddeti ve erken (hastanede veya 30 gün içinde) ölüm riskinin sınıflandırılması	32
Tablo 2.16. Akut yüksek riskli pulmoner tromboembolide sağ ventrikül yetersizliği tedavisi	34
Tablo 2.17. PTE tedavisinde DMAH ve fondaparinux dozları	35
Tablo 2.18. Ayarlanmış fraksiyone olmayan heparin dozu	36
Tablo 2.19. Yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK)	38
Tablo 2.20. Trombolitik tedavi rejimleri, dozları, kontrendikasyonları	41
Tablo 4.1. Hastaların PERC Kriterleri açısından değerlendirilmesi	45
Tablo 4.2. Wells risk sınıflamasına (düşük, orta, yüksek risk) göre PTE değerlendirilmesi	46
Tablo 4.3. Wells risk sınıflamasına (‘PTE olası’ ve ‘PTE olası değil’) göre PTE değerlendirilmesi	46
Tablo 4.4. Hastaların Wells kriterleri açısından değerlendirilmesi	46
Tablo 4.5. Hastaların YEARS algoritmine göre değerlendirmesi	47
Tablo 4.6. Acil serviste hastalara uygulanan tedaviler	47
Tablo 4.7. PESI alt başlıkları tablosu	48

Tablo 4.8. Serum d-dimer düzeyleri için test karakteristikleri	49
Tablo 4.9. PERC için test karakteristikleri	49
Tablo 4.10. Wells olası-olası değil şeklindeki sınıflama için test karakteristikleri	50
Tablo 4.11. YEARS için test karakteristikleri	50



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Venöz tromboembolizm (VTE), pulmoner tromboemboli (PTE) ve derin ven trombozunu (DVT) içerir. PTE, miyokard enfarktüsü (MI) ve inmeden sonra dünya genelinde kardiyovasküler ölümlerin en yaygın üçüncü nedenidir [1]. PTE, genellikle DVT'nin bir komplikasyonu olarak meydana gelir [2].

PTE, pulmoner arteriyel sistemin pıhtı ile tıkanması sonrasında ortaya çıkan bir klinik durumdur. Hastada ortaya çıkacak olan klinik tablo, etkilenen vasküler yatağın büyüklüğü, hastanın komorbid durumu ve yaşı gibi değişkenlerin oluşturduğu geniş bir spektrum gösterir.

PTE tanısında, başlangıçta Wells, Geneva veya YEARS gibi bazı risk sınıflamaları ve bu sınıflamalardan elde edilen sonuçlara göre, D-Dimer gibi bir fibrin yıkım ürününün kan düzeyi yada Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (PERC) kullanılarak, pulmoner emboli ön tanısı olan bazı hastalar belli güvenilirlikle dışlanabilirken, bazı hastalar da ise başlangıçtaki risk sınıflamaları sonrasında (Wells, Geneva veya YEARS) direkt olarak görüntülemeye [Bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi (sağ ventrikülün değerlendirildiği ekokardiyografi veya uygun klinik tabloda femoral vende trombüsün değerlendirilmesi), sintigrafi] geçilmektedir. Yukarıda da ifade edildiği üzere sürecin karmaşıklığı bu hastaların tanısız tetkiklerinde bazen karmaşıklığa ve eksik yada daha sıklıkla gereksiz sık tetkik istenmesi ile sonuçlanmaktadır.

PTE'nin mortalitesi ve morbiditesi yüksektir. PTE ile birlikte dolaşım bozukluğu tablosundaki bir hastada PTE'nin mortalitesi %45 iken, 50 yaş altı hemodinamik stabil bir hastada mortalite dramatik bir şekilde %1 değerlerine inmektedir. PTE sonrası sendrom diye tabir edilen morbiditesi ise hastaların %25'in de görülmektedir.

Gerek PTE yada herhangi bir hastalığın tanısında hekimliğin temel ilkesi, akılcı ve bedel etkin tetkik isteme ve kanıta dayalı erken ve en etkin tedaviye uygulama şeklindedir.

PTE tetkik süreçlerini standardize etmek, doğru tetkik isteme farkındalığını artırmak amacıyla, Haziran 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servise başvuran ve PTE ön tanısı ile bilgisayarlı

tomografi tetkiki istenen hastalarda, çekim öncesinde doldurulması istenen bir form düzenlenmiştir. Bu çalışmada bu formlarda toplanan verilerin geriye dönük olarak değerlendirilmesi yapıldı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Tromboemboli Tanımı

PTE, pulmoner arter ve/veya dallarının sistemik venler aracılığı ile taşınan trombüs veya trombüs dışı maddeler ile (hava, yağ, tümör hücreleri, amniotik sıvı, septik materyal gibi) tıkanmasıdır. Pulmoner damar yatağında tıkanıklık %90'nın üzerinde derin bacak venlerinden kopan trombüs veya parçasına bağlı gelişmekte, diğer trombüs dışı nedenler nadiren karşımıza çıkmaktadır [3, 4].

2.2. Pulmoner Vasküler Yapıların Anatomisi

Ana pulmoner arter (trunkus pulmonalis) sağ ventrikülden köken alır ve aortun posteriorunda ve solunda yer alır, aortun posteriorundan süperiora doğru seyreder [5]. Arkus aortanın altında karina seviyesinde sağ ve sol ana pulmoner arterler olarak ikiye ayrılır. Sağ ve sol pulmoner arterler her biri iki lobe dala ve ardından segmental ve subsegmental dallara ayrılır. Segmental ve subsegmental pulmoner arterler genellikle segmental ve subsegmental bronşlara paraleldir ve besledikleri bronkopulmoner segmentlere göre isimlendirilirler [6].

Bronkopulmoner segment, kendi segmental bronşu ve arteri tarafından beslenen, fonksiyonel ve anatomik olarak ayrı bir akciğer parçasıdır. Sağ akciğerde 10 segmente ayrılmış 3 lob vardır: sağ üst lobda apikal, arka ve ön segmentler, orta lobda medial ve lateral segmentler, alt lobda superior (apikal) ve 4 bazal segment (ön, medial, arka ve yanal). Sol akciğerin 8 segmenti vardır; sol üst lob apikal ve arka segmentleri ortak bir segment bronşuyla beslenir ve sol alt lob ön ve medial segmentleri ortak segment bronşuyla beslenir; sol üst lobda apikoposterior ve ön segmentler, lingulada üst ve alt segmentler, alt lobda superior (apikal) ve 3 bazal segment (anteromedial, posterior ve lateral) vardır [7].

Pulmoner arterler hızla alt bölümlere ayrılır ve alveolar duvarda yoğun bir ağ oluşturan pulmoner kapiller damarları oluşturur ve gaz değişimi için mevcut maksimum yüzey alanını artırır. Bir bronşun yanında uzanan pulmoner arter dallarına ek olarak, aksiyal dalları düzensiz fakat sık aralıklarla akciğer parankimine girmek için terk eden "süpernümerari" arterler vardır, bu da

pulmoner arter ağacının bronş ağacından çok daha fazla dala sahip olmasına neden olur [6].

Pulmoner kapiller damarlardan oluşan her iki tarafta üst ve alt pulmoner venler, dört pulmoner veni oluşturarak sağ atriuma boşalır. Pulmoner venlerin distal segmentleri intraperikardiyaldır. Sağ üst ven sağ üst lobu ve sağ orta lobu, sağ alt ven sağ alt lobu; sol superior ven sol üst lobu ve lingulayı, sol inferior ven ise sol alt lobu boşaltır [8].

2.3. Epidemiyoloji

Klinik olarak DVT veya PTE olarak ortaya çıkan VTE, dünya çapında miyokard enfarktüsü ve inmeden sonra en sık görülen üçüncü akut kardiyovasküler sendromdur [9]. Epidemiyolojik çalışmalarda, PTE için yıllık insidans oranları 100.000 popülasyonda 39115; DVT için, insidans oranları 100.000 popülasyonda 53162 arasında değişmektedir [10, 11]. Yapılan çalışmalar, 80 yaşın üzerindeki kişilerde VTE insidansının yaşamın beşinci on yılına göre neredeyse sekiz kat daha yüksek olduğunu göstermektedir [10]. Buna paralel olarak, yapılan çalışmalarda yıllık PTE insidans oranlarında zaman içinde artan bir eğilimin olduğu ortaya çıkmıştır [11].

PTE, ABD'de yılda 300.000 ve altında ölüme neden olabilir ve kardiyovasküler ölüm nedenleri arasında üst sıralarda yer alır [10]. 2004 yılında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, toplam nüfusu 454,4 milyon ve üzeri olan altı Avrupa ülkesinde 370.000'den fazla ölüm VTE ile ilişkiliydi [12]. Bu hastaların %34'ü aniden veya akut olaydan sonraki birkaç saat içinde, tedavi başlamadan veya etkili olmadan önce öldü. Diğer hastaların %59'unda ölüm sonrası akut PTE tanısı konmuş ve erken ölen hastaların sadece %7'sinde ölümden önce PTE tanısı doğru olarak konulmuştur [12].

2.4. Risk Faktörleri

VTE gelişim riski, hastayla ilgili kalıtsal ve edinsel faktörlerle birlikte çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu değişen oranlarda ortaya çıkar (Tablo 2.1) [13]. VTE çoğunlukla ileri yaş hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda, ortalama yaş 50

ve üzerindedir. Farklı çalışmalarda olguların yarısı 65 yaş ve üstüdür; yaş arttıkça VTE riski de artmaktadır. Her 10 yıllık yaş artışı, VTE riskini 1.8-2.8 kat arasında arttırmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, VTE insidansı ve görülme yaşı artarken mortalite azalmaktadır [14].

Yapılan çalışmalarda 55 yaşından küçük hastalarda VTE insidansı kadınlarda daha yüksektir. Bu fark, hamilelik, doğum sonrası durum veya genç kadınlar arasında oral kontraseptif kullanımı gibi kadınları reproduktif dönemde etkileyen hormonal değişikliklerden kaynaklanır. Orta yaştan sonra, VTE insidansı erkekler arasında kadınlardan daha hızlı artar, bu da ileri yaşlarda erkekler arasında kadınlardan daha yüksek VTE insidansı ile sonuçlanır [15].

Östrojen içeren oral kontraseptif ajanlar yüksek VTE riski ile ilişkilidir ve kontraseptif kullanımı üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen VTE risk faktörüdür. Daha spesifik olarak, kombine oral kontraseptifler (hem östrojen hem de progestojen içeren), başlangıca göre VTE riskinde yaklaşık iki ila altı kat artış ile ilişkilidir [16, 17].

Majör travma, cerrahi, alt ekstremité kırıkları ve eklem replasmanları ve omurilik yaralanması VTE için güçlü provoke edici faktörlerdir [18, 19].

Kanser, VTE için iyi bilinen bir predispozan faktördür. VTE riski farklı kanser türlerine göre değişir; pankreas kanseri, hematolojik maligniteler, akciğer kanseri, mide kanseri ve beyin kanseri en yüksek riski taşır. Ayrıca kanser, bir VTE epizodunu takiben tüm nedenlere bağlı ölüm için güçlü bir risk faktörüdür[13].

Kalıtsal ve edinilmiş trombofilisi olan kişilerde VTE riski iki ila üç kat artmaktadır. Bu tür hastalar genellikle daha gençtir ve tekrarlayan spontan düşükler ve/veya ailede VTE öyküsü olabilir [20].

Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri arasında olan sigara kullanımı, obezite, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve diabetes mellitus ve ateroskleroz VTE için de risk faktörleri arasındadır. Miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği

PTE riskini artırır. Enfeksiyon, VTE için yaygın bir tetikleyicidir. Kan transfüzyonu ve eritropoezi uyarıcı ajanlar da artan VTE riski ile ilişkilidir [13].

Tablo 2.1. Venöz tromboembolizm risk faktörleri (OR=odds ratio) [13]

Güçlü Risk Faktörleri (OR >10)
• Alt ekstremité fraktürleri • Kalp yetmezliği ya da atrial fibrilasyon/flutter için hospitalizasyon (son 3 ay içinde) • Kalça ya da diz eklemi replasmanı • Majör travma • Miyokard enfarktüs (son 3 ay içinde) • Önceki VTE • Spinal kord hasarı
Orta Risk Faktörleri (OR 2-9)
• Artroskopik diz cerrahisi • Otoimmün hastalıklar • Kan transfüzyonu • Santral venöz katater • Artroskopik diz cerrahisi • Otoimmün hastalıklar • Kan transfüzyonu • Santral venöz katater • Kemoterapi • Konjestif kalp yetmezliği ya da respiratuar yetmezlik • Eritropoesis stimulan ajanlar • İn vitro fertilizasyon • Oral kontraseptifler • Postpartum period • Enfeksiyonlar (HIV, idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni) • İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) • Kanseri (metastatik olanlar en riskli) • Paralitik strok • Süperfisyal ven trombozu • Trombofililer
Zayıf Risk Faktörleri (OR <2)
• Yatak istirahati >3 gün • Diyabetes mellitus • Arterial hipertansiyon • İmmobilizasyon (uzun araba veya uçak seyahati) • İleri yaş • Laparoskopik cerrahi • Obezite • Gebelik • Varikoz venler

2.5. Patofizyoloji

Klinik olarak ciddi PTE'ye yol açan büyük venöz trombüsler popliteal, derin femoral, yüzeysel femoral, pelvik, aksiller, boyun ve büyük venlerde oluşabilir. DVT'li hastaların en az üçte birinde PTE semptomları olmasa bile eş zamanlı PTE mevcuttur [21]. Hastaneye yatan PTE'li hastaların %75-80'inde radyolojik

olarak gösterilen DVT olmasına rağmen, PTE'li ayaktan acil servis hastaların sadece %40'ında eşzamanlı DVT vardır [22].

Venöz staz, vasküler endotelyal hasar ve hiperkoagülabiliteden oluşan Virchow triadının, trombüs oluşumunda ve VTE patogeneğinde önemli rolü vardır [23]. Tromboz, kandaki pıhtılaşma mekanizmaları ile doğal fibrinolitik mekanizmaları arasındaki denge bozulduğu zaman meydana gelir. Trombüs içinde fibrin ağları, eritrositler ve trombositler vardır [24]. Bu trombüslerden bazıları spontan parçalanırken bazıları da proksimal venlere buradan da pulmoner arterlere kadar uzanır. PTE'si olan hastaların yarısında, venöz pıhtı tamamen embolize olduğu için DVT saptanmayabilir [25].

Akut PTE hem dolaşıma hem de gaz alışverişine müdahale eder. Akut basınç yüklenmesine bağlı sağ ventrikül (RV) yetmezliği, şiddetli PTE'de birincil ölüm nedeni olarak kabul edilir. Pulmoner arter yatağının toplam kesit alanının $>30-50$ 'si tromboemboli tarafından tıkanırsa pulmoner arter basıncı (PAP) artar [26]. Tromboksan A2 ve serotonin salınımının aracılık ettiği PTE kaynaklı vazokonstriksiyon, PTE sonrası pulmoner vasküler dirençte (PVR) artışa katkıda bulunur [27]. Etkilenen akciğer bölgesindeki anatomik obstrüksiyon ve hipoksik vazokonstriksiyon, PVR'de bir artışa ve arteriyel kompliyansa orantılı bir azalmaya yol açar [28].

PVR'deki ani artış, RV miyokardının kontraktıl özelliklerini Frank-Starling mekanizması yoluyla değiştiren RV dilatasyonu ile sonuçlanır [13]. Sağ ventrikül basıncındaki ve hacmindeki artış, duvar geriliminde ve miyosit gerilmesinde artışa yol açar. RV'nin kasılma süresi uzar, nörohumoral aktivasyon ise inotropik ve kronotropik stimülasyona yol açar. Sistemik vazokonstriksiyon ile birlikte, bu kompensatuar mekanizmalar, tıkalı pulmoner vasküler yataktan akışı iyileştirerek ve böylece sistemik kan basıncını (SKB) geçici olarak stabilize ederek PAP'ı arttırır. Bununla birlikte ince duvarlı RV, ortalama pulmoner arter basıncı > 40 mmHg oluşturmadiğundan bu kompensasyon mekanizması sınırlıdır [13].

Sağ ventrikülün kasılma süresinin uzaması, erken diastolde interventriküler septumun sola doğru eğilmesine yol açar ve sol ventrikül (LV) D şeklini alır.

Ventriküllerin senkronizasyon bozukluğu, sağ dal bloğunun gelişmesiyle daha da kötüleşebilir. Sonuç olarak, erken diyastolde LV dolumu engellenir ve bu kardiyak debide (CO) bir azalmaya yol açabilir ve sistemik hipotansiyon ve hemodinamik unstabiliteye neden olur [29]. Son olarak, miyokard hasarı biyobelirteçlerinin dolaşımdaki yüksek seviyeleri, sağ ventrikül iskemisinin PTE'nin akut fazında patofizyolojik önemi olduğunu gösterir [30]. Sağ ventrikül enfarktüsü PTE'den sonra nadir olmakla birlikte, muhtemelen oksijen arzı ve talebi arasındaki ilişki, kardiyomiyositlere zarar verebilir ve kasılma kuvvetlerini daha da azaltabilir [13].

PTE'deki solunum yetmezliği genel olarak hemodinamik bozuklukların bir sonucudur [31]. Düşük CO₂, karışık venöz kanın desatürasyonuna neden olur. Tıkanmış pulmoner arterlerdeki azalmış akış bölgeleri, tıkalı olmayan pulmoner damarların hizmet verdiği kapiller yataktaki taşma bölgeleriyle birleştiğinde, hipoksemiye katkıda bulunan ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğuna neden olur. Son olarak, hemodinamiyi etkilemeseler bile, küçük distal emboli, hemoptizi, plörit ve genellikle hafif olan plevral efüzyon ile sonuçlanan alveoler hemoraji alanları oluşturabilir [13].

Yukarıdaki patofizyolojik değerlendirmeler sonucunda, bozulmuş RV dolumu ve/veya azalmış RV akış çıkışından kaynaklanan sistemik konjesyonla birlikte hızla ilerleyen bir sendrom olarak tanımlanan akut RV yetmezliği, akut PTE'de klinik şiddetin ve sonucun kritik bir belirleyicisidir [32]. Buna göre, klinik semptomlar ve belirgin RV yetmezliği ve hemodinamik unstabilite belirtileri, erken (hastane içi veya 30 gün) mortalite riskinin yüksek olduğunu gösterir. Yüksek riskli PTE, hemodinamik unstabilite ile tanımlanır (Tablo 2.2) [13].

Tablo 2.2. Hemodinamik unstabilite tanımı (Akut Yüksek Riskli PTE) [13]

Kardiyak arrest	Obstrüktif Şok	Persistan hipotansiyon
Kardiyopulmoner resusitasyon ihtiyacı	SKB<90 mmHg ya da sıvı tedavisine rağmen ≥ 90 mmHg ulaşmak için vazopressör ihtiyacı	15 dakikadan uzun süren ve yeni başlayan aritmi, hipovolemi veya sepsisin neden olmadığı SKB<90 mmHg veya SKB düşüşü ≥ 40 mmHg
	End-organ hipoperfüzyonu (mental durumda değişiklik, soğuk, nemli cilt, oligüri / anüri, serum laktatında artış)	

SKB: Sistolik Kan Basıncı

2.6. Klinik Semptom ve Bulgular

PTE’de tanıya giden yol, öncelikli olarak hastalığın akla getirilmesi ve klinik kuşku ile başlar. Bunun için başlangıçtaki semptom ve bulguların yanında risk faktörlerinin varlığı dikkate alınmalıdır. Özellikle dispne ve taşikardi ile başvuran, akciğer grafisi normal bulunan ve bu durumu başka bir hastalık ile açıklanamayan hastalarda PTE’den kuşkulandırılmalıdır. Otopsi çalışmalarının sonuçlarına göre olguların çoğunda ölüm öncesinde PTE’den kuşkulandırılmadığı belirlenmiştir. Klinik tablo spesifik değildir ve asemptomatik bir tablodan, ani ölüme kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde yer alabilir. PTE semptomları komorbid olarak bulunan bir hastalığın semptomları ile de örtüşebilir. Ayrıca tanıya yol gösterici olan risk faktörleri de her zaman bulunmayabilir [14].

Akut PTE'nin klinik belirti ve semptomları spesifik değildir. PTE’den şüphelenilen çoğu vakada dispne, göğüs ağrısı, presenkop, senkop veya hemoptizi en yaygın semptomlardır (Tablo 2.3) [33]. Hemodinamik unstabilite, ciddi derecede azalmış hemodinamik rezerv ile santral PTE'yi gösterdiği için nadir ama ciddi bir klinik durumdur. Senkop, hemodinamik unstabilite ve RV disfonksiyonunun sonucu olarak oluşabilir [34].

Tablo 2.3. PTE’de görülen semptom ve bulgular [13]

Semptomlar	Bulgular
• Dispne • Göğüs ağrısı • Senkop/presenkop • Hemoptizi • Çarpıntı • Öksürük • Anksiyete • Bacak ağrısı ve bacakta şişlik	• Takipne • Taşikardi • Raller • S3 veya S4 sesi • S2’nin pulmoner komponentinde belirginleşme • TY üfürümü • Ateş • DVT bulguları

TY: Triküstit Yetmezlik, DVT: Derin Venöz Tromboemboli

Akut PTE’de en sık semptom nefes darlığıdır. Nefes darlığı genellikle ani başlangıçlıdır. Dispne santral PTE’de akut ve şiddetli olabilir; küçük periferik PTE’de genellikle hafiftir ve geçici olabilir. Önceden kalp yetmezliği veya akciğer hastalığı olan hastalarda, kötüleşen dispne, PTE’nin tek belirtisi olabilir [35]. Hipoksemi sık görülür, ancak hastaların $\leq$ %40’ında normal arteriyel oksijen saturasyonu (SaO₂) ve %20’sinde alveolar-arteryal oksijen gradyanı normaldir [36].

Göğüs ağrısı, PTE’nin sık görülen bir semptomudur ve genellikle pulmoner enfarktüse neden olan distal emboli nedeniyle plevral irritasyondan kaynaklanır [35]. Santral PTE’de göğüs ağrısı, muhtemelen RV iskemisini yansıtan ve akut koroner sendrom veya aort diseksiyonundan ayırıcı tanı gerektiren tipik bir anjina karakterine sahip olabilir [13].

RV yetmezliğine bağlı olarak oluşan elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri V1-V4 derivasyonlarında T dalga inversiyonu, V1’de QR paterni ve S1Q3T3 paterni ve inkomplet veya komplet sağ dal bloğu genellikle ciddi PTE vakalarında görülür. Daha hafif PTE vakalarının %40’ında sinüs taşikardisi görülür. Atrial aritmilerden atrial fibrilasyon da PTE’de sık görülebilir [37].

PTE’nin klinik tabloları; masif, submasif ve masif olmayan olarak sınıflandırılır. Masif PTE’de hipotansiyon, şok veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur. Senkop geçiren, ağır hipoksemisi olan, kardiyak arrest geçiren, kardiyopulmoner resüsitasyon

uygulanan hastalar; masif PTE açısından değerlendirilmelidir. Submasif PTE’de, normal sistemik kan basıncına karşılık ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları söz konusudur. Masif olmayan PTE’de ise, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal bulunur. Bu sınıflama komplike klinik seyir, mortalite riski ve tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından önemlidir [14].

2.7. Klinik Olasılık Değerlendirmesi

PTE şüphesi olan hastaların semptom, bulgu ve risk faktörlerine göre skorlanarak düşük, orta ve yüksek olasılık olarak sınıflanmaları tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. D-dimer ve klinik skorlamanın birlikte kullanılması PTE şüphesi olan hastaların yaklaşık %30’unda görüntüleme yöntemlerine gerek kalmadan tanının dışlanmasına yardımcı olur [38].

Wells (Kanada) skorlaması (Tablo 2.4) ve Modifiye Geneva skorlaması (Tablo 2.5) sık kullanılan ve validasyon çalışmaları sonucunda geçerliliği kanıtlanmış skorlama yöntemleridir [39, 40]. Her iki skorlama sisteminin klinik uygulamadaki uyumunu arttırmak için basitleştirilmiş versiyonları oluşturulmuştur ve bu basitleştirilmiş formların birbirlerine üstünlükleri saptanmamıştır [41, 42]. Bu klinik skorlamalar ile hastalar; düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak üç grupta sınıflandırılırlar. Her iki skorlamanın ve basitleştirilmiş formlarının “PTE olası” ve “PTE olası değil” olarak iki basamaklı sınıflandırılması, değerlendirmeyi kolaylaştırmaktadır [14].

Skorlama sisteminden alınan puandan bağımsız olarak düşük olasılıklı olarak bulunanlarda kanıtlanmış PTE prevalansı %10, orta olasılıklılarda %30 ve yüksek olasılıklı bulunanlarda %65 olarak saptanmıştır [43]. İki basamaklı sınıflama kullanıldığında, kesinleşen PTE olgularının oranları; ‘PTE olası’ grubunda %30, ‘PTE olası değil’ grubunda %12’dir [43]. Her iki skorlama yönteminin prospektif karşılaştırmasında, benzer tanısal performans gösterdikleri saptanmıştır. PTE kuşkulu normotansif hastalarda, negatif d-dimer ve düşük/orta klinik olasılık saptanıp PTE dışlanarak tedavi verilmediğinde üç ay içinde VTE insidansı %0.14 bulunmuştur [44]. Bu bulgular, düşük/orta klinik skorlamanın özellikle d-dimer

gibi diğer noninvaziv tanı yöntemlerinin negatifliği ile birlikte PTE'nin dışlanmasını öngörebileceğini göstermektedir [14].

Geneva skorlaması prospektif olarak sadece ayaktan gelen hastalarda valide edilmiştir ve dolayısıyla yatan hastalarda Wells skorlamasının kullanılması önerilmektedir [43]. Wells ve Modifiye Geneva klinik skorlamaları cerrahi olgular dışında, malignite, kronik kardiyopulmoner ek hastalığı bulunanlar ve 75 yaş üzerindeki hastalarda da etkin bir şekilde kullanılabilir [45, 46].

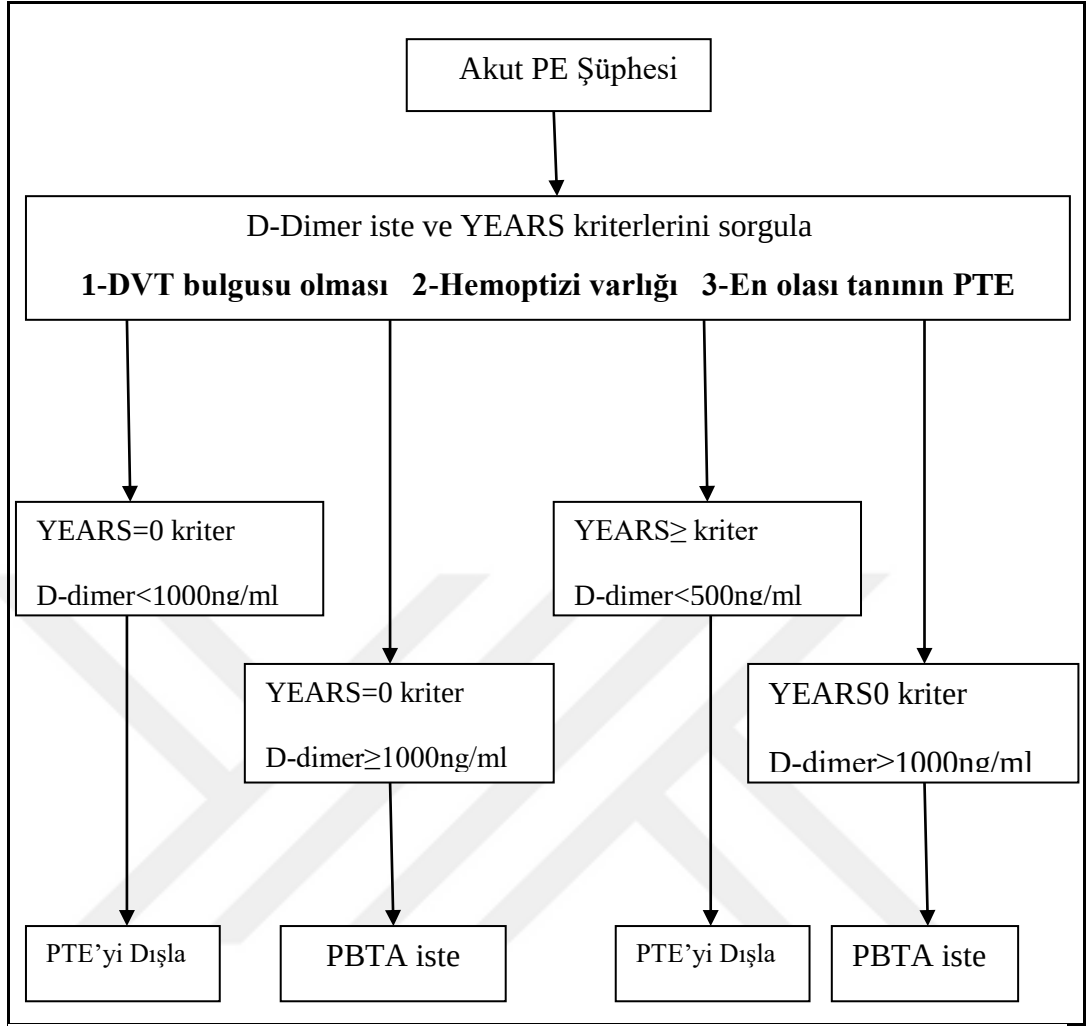
Tablo 2.4. Wells (Kanada) PTE klinik olasılık sınıflaması [13]

Wells Skoru	Orijinal	Basitleştirilmiş
Önceki PTE ve DVT öyküsü	1.5	1
Kalp hızı ≥ 100	1.5	1
4 hafta içinde cerrahi ya da immobilizasyon öyküsü	1.5	1
Hemoptizi	1	1
Aktif malignite	1	1
DVT klinik bulguları	3	1
PTE dışında daha muhtemel alternatif tanı olmaması	3	1
Klinik olasılık		
• Düşük	0-1	Yok
• Orta	2-6	Yok
• Yüksek	≥ 7	Yok
İki seviyeli skarlama		
• PTE olası değil	0-4	0-1
• PTE olası	≥ 5	≥ 2

Tablo 2.5. Revize Geneva (Cenevre) PTE klinik olasılık skorlaması [13]

Revize Geneva Skoru	Orijinal	Basitleştirilmiş
Önceki PTE ve DVT öyküsü	3	1
Kalp hızı		
75-94	3	1
≥ 95	5	2
1 ay içinde cerrahi ya da kırık öyküsü	2	1
Hemoptizi	2	1
Aktif malignite	2	1
Tek taraflı alt ekstremitte ağrısı	3	1
Alt ekstremitede DVT'ye bağlı tek taraflı şişlik veya palpasyon ile ağrı	4	1
Yaş≥65	1	1
Klinik olasılık		
• Düşük	0-3	0-1
• Orta	4-10	2-4
• Yüksek	≥11	≥5
İki seviyeli skorlama		
• PTE olası değil	0-5	0-2
• PTE olası	≥5	≥3

PTE tanısında artan pulmoner BT anjiyografi (PBTA) kullanılmasını azaltmak için YEARS algoritması geliştirilmiştir. YEARS kriterleri (Şekil 2.1); DVT'nin klinik bulgularının olması, hemoptizi olması ve PTE'nin en olası tanı olmasıdır. D-dimer alt sınırı, herhangi bir YEARS kriteri varlığında 500 ng/ml, herhangi bir YEARS kriteri yokluğunda 1000 ng/ml olarak kabul edilir. YEARS algoritması kullanılması, Wells algoritması kullanılması ile karşılaştırıldığında PBTA ihtiyacındaki azalma %14 olarak tanımlanmıştır [47].



Şekil 2.1. YEARS tanı algoritması, PTE: Pulmoner Tromboemboli, DVT: Derin ven trombozu, PBTA: Pulmoner Bilgisayarlı Tomografi Anjio [13]

Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (PERC) acil servis hastaları için klinik skorlamalara göre düşük olasılık sınıflamasında olan PTE hastalarında tanısal çalışmalara başlanmadan dışlamak için geliştirilmiştir [48]. PERC sekiz kriterden oluşmaktadır (Tablo 2.6). Yapılan randomize kontrolü çalışmalar, PERC kuralının tüm kriterlerini karşılayan düşük klinik olasılığı olan hastalarda PTE'nin güvenli bir şekilde dışlanmasını önermektedir [49, 50].

Tablo 2.6. Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (PERC) [13]

Yaş < 50
Kalp hızı ≥ 100 atım/dk
Parmak ucu oksijen saturasyonu $>95\%$
Hemoptizi var mı?
Östrojen içeren ilaç kullanımı var mı?
Geçirilmiş DVT ya da PTE öyküsü var mı?
Tek taraflı vacak şişliği var mı?
Son 4 haftada geçirilmiş cerrahi ya da hastane yatışı gerektiren travma öyküsü var mı?

2.8. Pulmoner Tromboembolide Tanısal Testler

PTE'ye özgü klinik ve fizik muayene bulgusunun olmaması tanıyı zorlaştırmaktadır. Tanı algoritmalarında yer alan testlerin bazıları hastalığı ortaya koymak için kullanılırken, bazıları da olası diğer nedenlerin dışlanmasında yararlıdır. PTE'ye özgü klinik ve fizik muayene bulgusunun olmayışı tanıyı zorlaştırmaktadır. Tanı algoritmalarında yer alan testlerin bazıları hastalığı ortaya koymak için kullanılırken, bazıları da olası diğer nedenlerin dışlanmasında yararlıdır. Akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), tam kan sayımı, biyokimyasal incelemeler ve arter kan gazları (AKG) tanısal değildir, ancak klinik değerlendirmeye ve diğer nedenlerin dışlanmasına katkı sağlar [14].

2.8.1. Akciğer Grafisi

PTE' de akciğer grafisi sıklıkla anormaldir ancak bulgular PTE'ye spesifik değildir. Akciğer grafisi diğer dispne veya göğüs ağrısı nedenlerini dışlamak için yararlı olabilir. PTE'de görülebilecek akciğer grafi bulguları tablo 2.7'de görülmektedir. Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE'li hastaların yaklaşık %20-25'inde akciğer grafisi normaldir. Ancak akciğer grafisinin normal olması PTE olasılığını dışlatmaz [14].

Tablo 2.7. PTE’ de görülen akciğer grafisi bulguları [13]

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Çizgisel (subsegmental) atelektazi2. Plevral mayi3. Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)4. Diyafragma yükselmesi5. Azalmış pulmoner vaskülarite6. Santral pulmoner damarlarda genişleme (Fleischner bulgusu)7. Kalp boyutlarında büyüme8. Bölgesel oligemi (Westermarck bulgusu)9. Pulmoner ödem10. Pulmoner arterde ani daralma ve kesilme (Knuckle sign) |
|---|

2.8.2. Elektrokardiyogram (EKG)

Akut PTE’de en sık görülen EKG bulgusu sinüs taşikardisi, nonspesifik ST segment ve T dalga değişiklikleridir [51]. Bu bulgular PTE için spesifik değildir. PTE’nin EKG bulguları tablo 2.8’de gösterilmiştir. EKG daha çok miyokard infarktüsü, perikardit gibi hastalıkların ayırıcı tanısında önem taşır [52]. Masif olmayan PTE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir. Hafif olgularda tek EKG bulgusu olarak sinüs taşikardisi (%40) olabilir. Submasif ve masif PTE olgularında akut sağ ventrikül yüklenmesi ve iskemisine ilişkin EKG bulgularına sık rastlanır. Sağ ventrikül yüklenme göstergesi olan EKG değişiklikleri (V1-V4’te T dalgalarının negatifleşmesi, V1’de QR paterni, S1Q3T3 paterni ve inkomplet veya tam sağ dal bloğu) genellikle ağır PTE olgularında bulunur [37].

Tablo 2.8. PTE’li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları [13]

EKG bulguları
1. Sinüs taşikardisi (%44) 2. Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3) (%20) 3. V1’de QR 4. Sağ aks sapması (%16) 5. Sağ atrial genişleme; DII’de P dalgası > 2.5 mm (%9) 6. Atrial taşiaritmiler (%8) 7. Sağ ventrikül yüklenme bulguları - V1-V4 T dalga inversiyonu - V5’de S dalgası - Sağ dal bloğu (%18) - V4-6’da ST çökmesi - V1, AVR ve DIII’de ST yükselmesi

2.8.3. Arter Kan Gazi

PTE hastalarının %10-25'inde AKG normal olabilir. En sık gözlenen bulgular arteriyel hipoksemi, hipokapni ve respiratuar alkalozdur. Parsiyel oksijen değeri normal olan hastalarda alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artmış olabilir [36]. Arteriyel kan gazları, hastalığın ciddiyeti hakkında da bir fikir verebilir. Arteriyel oksijen saturasyonu %95 ve üzerinde ise mortalite hipoksemik hastalara göre daha düşüktür [53].

2.8.4. D-dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür [54]. Akut tromboz varlığında, pıhtılaşma ve fibrinolizin eş zamanlı aktivasyonu nedeniyle plazmada d-dimer seviyeleri yükselir (Tablo 2.9). D-dimer testinin negatif prediktif değeri yüksektir ve normal bir d-dimer seviyesi, akut PTE veya DVT olasılığını ortadan kaldırır. Öte yandan, yükselmiş d-dimer düzeylerinin pozitif prediktif değeri düşüktür ve d-dimer testi PTE'nin doğrulanması için kullanışlı değildir. D-dimer ayrıca kanserli hastalarda, hastanede yatan hastalarda, şiddetli enfeksiyon veya inflamatuvar hastalıkta ve gebelik döneminde de yükselebilir [13].

Tablo 2.9. Plazma d-dimer düzeyinin yükseldiği durumlar [13]

Fizyolojik	Patolojik
• Yaş > 50 • Afro-amerikan ırk • Sigara kullanımı • Gebelik ve lohusalık • Hematom • Yakın dönemde travma • Postoperatif dönem	• Tromboembolik durumlar • Yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) • Malignite • Şiddetli enfeksiyon ve sepsis • Preeklampsi, eklampsi ve abruptio plasenta • Kardiyovasküler hastalıklar, kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon • Orak hücreli anemi • Karaciğer ve böbrek yetmezliği • İntrauterin fetal ex • Anormal fibrinoliz (fibrinolitik kullanımı) • Akut aort diseksiyonu • Alzheimer hastalığı

Birden fazla d-dimer testi mevcut olduğundan, klinisyenler kendi hastanelerinde kullanılan testin tanısal performansının farkında olmalıdır. Kantitatif enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) veya ELISA'dan türetilen testler > %95'lik bir tanısal duyarlılığa sahiptir ve düşük veya orta olasılığı olan hastalarda PTE'yi dışlamak için kullanılabilir. Acil serviste, negatif bir ELISA d-dimer, klinik olasılıkla birlikte, PTE şüphesi olan hastaların %30'unda daha fazla test yapılmadan hastalığı ekarte edebilir [55, 56]. Sonuç çalışmaları, negatif bir test sonucu temelinde tedavi edilmeyen düşük veya orta klinik olasılığı olan hastalarda 3 aylık tromboembolik riskin <%1 olduğunu göstermiştir [44].

D-dimer değerinin PTE'deki spesifitesi yaşla birlikte azalır ve 80 yaş üzerindeki hastalarda yaklaşık %10'a kadar düşer [57]. Yaşa göre ayarlanmış sınır değerlerinin geliştirilmesi, yaşlılarda d-dimer testinin performansını artırılabilir. Yaşa göre ayarlanmış d-dimer 50 yaş üzerindeki bireyler için yaş x 10 mikrogr/L'dir [58]. Çok uluslu bir prospektif çalışmada, 3346 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında önceden doğrulanmış yaşa göre ayarlanmış d-dimer eşiği (yaş >50 yaş hastalar için; yaş x 10 mikrogr/L) değerlendirilmiştir. Yaşa göre ayarlanmış d-dimer değerine sahip hastalar PBTA çekilmeden ve tedavi edilmeden 3 aylık süre boyunca takip edilmişlerdir. Çalışmada 75 yaş ve üzeri 766 hasta arasından 673'ü yüksek olmayan klinik olasılığa sahipti. Yaşa göre ayarlanmış ("standart" 500 µg/L yerine) d-dimer eşik değerinin kullanılması, ek yanlış negatif sonuçlar olmaksızın PTE'nin dışlanabildiği hasta sayısını %6,4'ten %30'a çıkardı [58].

Prospektif olarak yapılan YEARS çalışmasında, Wells skoru kriterlerinden 3 tanesi kullanılarak (DVT bulgularının varlığı, hemoptizi, PTE'nin en olası tanı olması) ve d-dimer değeri kullanılarak hastaların klinik olasılığına karar verildi. Bu kriterlerden herhangi biri olmayan hastalarda d-dimer seviyeleri <1000 ng/mL ve bir veya daha fazla klinik maddesi olan ve d-dimer seviyeleri <500 ng/mL olan hastalarda PTE dışlanmış kabul edildi. Diğer tüm hastalara PBTA çekildi. Başlangıçta PTE dışlanan ve tedavi edilmeyen 2946 hastanın (%85) 3 aylık takip sırasında 18'ine [%0.61, %95 güven aralığı (CI) %0,36-0,96] semptomatik VTE tanısı kondu. Wells kuralı ve 500 ng/mL sabit d-dimer eşiği uygulanmış olsaydı

hastaların %34'ünde PBTA'dan kaçınılabilecekken, bu algoritmayı kullanılarak hastaların %48'inde PBTA'dan kaçınıldı [47].

2.8.5. Kardiyak Troponinler

Kardiyak troponinlerin (troponin I ve T) miyozitten kana salınması miyokardiyal iskemi ve enfarkt ile ilişkilidir. Troponinler masif ve submasif PTE olgularında akut sağ ventrikül dilatasyonu ve miyokard nekrozu sonucu artar. Masif PTE'ye bağlı akut sağ ventrikül yetmezliği sonucu gelişen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini arttırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta sağ ventrikül kaslarında mikroinfarktüsler oluşabilir. Bu enfarktüs alanlarından troponin salınımı artar [59].

Hastaneye başvuru sırasında yükselmiş plazma troponin konsantrasyonları, PTE'nin akut fazında daha kötü bir prognoz ile ilişkili olabilir [60]. Akut PTE hastalarında geleneksel testler kullanıldığında %30'u, yüksek duyarlılıklı testler uygulandığında ise %60'ı artmış troponin I ve T düzeylerine sahiptir [60, 61]. Bir meta-analiz çalışmasında, yüksek troponin konsantrasyonlarının, hem seçilmemiş hastalarda hem de başvuru anında hemodinamik olarak stabil olanlarda artmış mortalite riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir [62]

2.8.6. Natriüretik Peptitler

Akut PTE'ye bağlı sağ ventrikül basıncının aşırı yüklenmesi, artmış miyokardiyal gerilmeye neden olur ve bu da B-tipi natriüretik peptit (BNP) ve N-terminal (NT)-proBNP'nin salınmasına yol açar. Bu nedenle, natriüretik peptitlerin plazma seviyeleri, akut PTE'de sağ ventrikül disfonksiyonunun ve hemodinamik bozulmanın şiddetini yansıtır [63]. 1132 hastanın dahil olduğu bir meta-analiz çalışmasında, akut PTE olan hastaların %51'inde başvuru sırasında BNP veya NT-proBNP konsantrasyonlarının yüksek olduğu bulundu. Bu hastalarda erken ölüm riski %10 ve olumsuz klinik sonuç için %23 riski olduğu sonucuna varılmıştır [64].

Kardiyak troponinlere benzer şekilde, yüksek BNP veya NT-proBNP konsantrasyonları, PTE'li normotansif hastalarda erken mortalite için düşük

özgüllüğe ve pozitif prediktif değere sahiptir. Ancak düşük BNP veya NT-proBNP seviyeleri, yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değeri ile olumsuz bir erken klinik sonucu dışlayabilir [65]. Bu bağlamda, çok merkezli bir yönetim çalışmasında evde tedavi için hastaları seçmek için <500 pg/mL NT-proBNP eşik değeri kullanılmıştır [66].

2.8.7. Ekokardiyografi

Akut PTE, ekokardiyografi ile tespit edilebilen RV basıncı aşırı yüklenmesine ve disfonksiyonuna yol açabilir. RV'nin kendine özgü yapısı göz önüne alındığında, RV boyutu veya işlevi hakkında hızlı ve güvenilir bilgi sağlayan tek bir ekokardiyografik parametre yoktur. Bu nedenle PTE tanısı için ekokardiyografik kriterler çalışmalar arasında farklılık göstermiştir. Çalışmalarda bildirilen negatif prediktif değer %40-50 olması nedeniyle negatif bir ekokardiyografi bulgusu PTE'yi dışlayamaz [67]. PTE yokluğunda kardiyak ve pulmoner patolojilerden dolayı da RV aşırı yüklenmesi ve işlev bozukluğu görülebilir [68].

Transtoraksal ekokardiyografide (TTE) PTE olan hastaların $> \%25$ olguda sağ ventrikül dilatasyonu saptanır ve hastalığın risk sınıflandırması için yararlıdır [69]. PTE için yüksek pozitif prediktif değerlere ulaşmak amacıyla daha spesifik ekokardiyografik bulgular tanımlanmıştır (Tablo 2.10). Pulmoner ejeksiyon akselerasyon zamanının (sağ ventrikül çıkış yolunda ölçülür) < 60 ms olması ile tepe sistolik triküspit kapak gradyanının < 60 mmHg olmasının kombinasyonu ("60/60" belirtisi) veya sağ ventrikül serbest duvar kontraktilitesinin sağ ventrikül apeksine kıyasla baskılanmış olması (McConnell işareti) PTE ile uyumlu bulgular olarak değerlendirilmektedir [70]. Ancak, bu bulgular PTE hastalarının sadece %12-20'sinde mevcuttur [69]. PTE hastalarında triküspit halkasal düzlem sistolik eksürsyonu (TAPSE) azalması bulunabilir [71].

PTE şüphesi olan hemodinamik olarak stabil hastalarda rutin tanısal çalışmanın bir parçası olarak ekokardiyografik inceleme zorunlu değildir [72]. Bunun yanında hemodinamik olarak unstabil olan ve PTE şüphesi olan hastalarda sağ ventrikül aşırı yüklenmesi ve disfonksiyonunu pratik olarak tespit etme için

ekokardiyografi yapılmalıdır. Ekokardiyografi hemodinamik unstabiliteye neden olabilecek perikardiyal tamponad, akut kapak disfonksiyonu, şiddetli global veya bölgesel sağ ventrikül disfonksiyonu, aort diseksiyonu veya hipovolemi gibi PTE ayırıcı tanısında yer alan durumların tespitinde faydalıdır [73].

Tablo 2.10. Transtorasik ekokardiyografide PTE bulguları [13]

- Sağ ventrikül dilatasyonu (parasternal uzun aks)
- RV/LV oranı >1 ve McConnel bulgusu (4 boşluk bakıda)
- Düzleşmiş interventriküler septum (d-shape, parasternal kısa aks)
- VCI distansiyonu ve azalmış inspiratuar kollaps (subkostal bakı)
- 60/60 bulgusu
- Sağ kalpte mobil trombus
- Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsyonu (TAPSE) (M-mode, < 16 mm)
- Triküspit anulusda azalmış pik sistolik velosite ($<9,5$ cm/s)

2.8.8. Venöz Doppler Ultrasonografi (USG)

PTE vakalarının çoğunda trombus alt ekstremitedeki DVT'den ve nadiren üst ekstremitede DVT'den (çoğunlukla venöz kateterizasyonu takiben) kaynaklanır. Venografinin kullanıldığı bir çalışmada, kanıtlanmış PTE'si olan hastaların %70'inde DVT bulunmuştur [74]. Günümüzde, alt ekstremitede venöz doppler USG, DVT tanısı için venografinin yerini büyük ölçüde almıştır. Venöz doppler USG'nin proksimal semptomatik DVT için > 90 duyarlılığı ve 95 özgüllüğü vardır [75]. Venöz doppler USG ile PTE'li hastaların %30-50'sinde DVT olduğu görülmüştür [22]. PTE olduğundan şüphelenilen hastalarda proksimal bir DVT bulunması, daha fazla test yapılmadan antikoagülan tedaviye başlamak için yeterli olduğu kabul edilir [76].

PTE şüphesi durumunda, venöz doppler USG basit bir dört noktalı muayene (bilateral kasık ve popliteal fossa) ile sınırlandırılabilir. DVT için doğrulanmış tek tanı kriteri, trombusun olduğu damarın tam komprese edilememesidir, ancak akış ölçümleri güvenilir değildir [76]. Pozitif bir proksimal venöz doppler USG sonucu, PTE için yüksek bir pozitif prediktif değere sahiptir [13].

Acil servise hemodinamik unstabilite ve PTE şüphesi ile başvuran hastalarda, venöz ultrason ile ekokardiyografinin kombinasyonu özgüllüğü daha da artabilir. Bunun tersine, yapılan bir çalışmada ekokardiyogramda sağ ventrikül disfonksiyonu belirtileri olmayan ve normal bir venöz doppler USG olan hastalarda PTE yüksek (%96) negatif prediktif değerle dışlanmıştır [77].

2.8.9. Pulmoner Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (PBTA)

Multidedektör PBTA, PTE şüphesi olan hastalarda pulmoner damarların görüntülenmesi için tercih edilen yöntemdir. Pulmoner arterlerin subsegmental seviyeye kadar yeterli şekilde görüntülenmesini sağlar [78, 79]. Pulmoner Emboli Tanısında Prospektif Araştırma (PIOPED) II çalışmasında, PTE tanısında PBTA için %83 sensitivite ve %96 spesifite gözlemlenmiştir [80]. PIOPED II ayrıca, ön test klinik olasılığının, multidedektör PBTA'nın tahmini üzerindeki etkisini de vurguladı. Düşük veya orta klinik PTE olasılığı olan hastalarda, negatif bir PBTA, PTE için yüksek bir negatif prediktif değere sahipti (sırasıyla %96 ve %89), ancak yüksek klinik olasılığı olan hastalarda negatif prediktif değeri sadece %60 idi. Bunun aksine, pozitif bir PBTA'nın pozitif prediktif değeri orta veya yüksek klinik olasılığı olan hastalarda yüksek (sırasıyla %92 ve 96) iken PTE olasılığı düşük olan hastalarda çok daha düşüktü (%58) [80]. Bu nedenle, klinisyenler hastanın kliniği ile PBTA sonucu arasında uyumsuzluk olması durumunda daha fazla test yapmayı düşünmelidir.

Birkaç çalışma, PTE'yi dışlamak için tek başına bir görüntüleme testi olarak PBTA lehine kanıtlar sağlamıştır. Bu çalışmalar birlikte ele alındığında, mevcut veriler, negatif bir PBTA sonucunun, düşük veya orta klinik PTE olasılığı olan hastalarda PTE'nin dışlanması için yeterli bir kriter olduğunu göstermektedir. Öte yandan, PBTA'sı negatif olan ve klinik olasılığı yüksek olan hastaların daha fazla araştırılmasının gerekip gerekmediği tartışmalıdır [13]. Pulmoner BTA'nın güçlü- zayıf yanları ve radyasyon maruziyeti tablo 2.11'de gösterilmiştir.

Tablo 2.11. Pulmoner BTA'nun güçlü-zayıf yanları ve radyasyon maruziyeti [13]

Güçlü Özellikleri	Zayıf Özellikleri	Radyasyon
1-Çoğu merkezde 24 saat ulaşılabilir 2-Mükemmel doğruluk 3-Prospektif yönetim çalışmalarında güçlü validasyonlar 4-Düşük yetersiz sonuç oranı (%3-5) 5-PTE dışlanırsa alternatif tanı sağlayabilir 6-Kısa sonuçlanma süresi	1-Radyasyon maruziyeti 2-İyodin kontrast maruziyeti - İyodin alerjisi ve hipertiroidizm - Gebe ve emzirenlerde risk - Ciddi böbrek yetmezliğinde kontraendike 3-Kolay ulaşıldığı için aşırı kullanıma eğilimli 4-PBTA'nun subsegmental PTE'deki klinik önemi bilinmiyor	1-Efektif doz 3-10 mSv 2-Genç kadın meme dokusunda ciddi radyasyon maruziyeti var

mSv: Milisievert

2.8.10. Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q) Akciğer Sintigrafisi

Planar ventilasyon/perfüzyon (V/Q) akciğer sintigrafisi taraması, PTE şüphesi durumunda kullanılan yaygın bir tanı aracıdır. Perfüzyon taramaları, ksenon-133 gazı, kripton-81 gazı, teknesyum-99m etiketli aerosoller veya teknesyum-99m etiketli karbon mikropartiküllerin kullanılabileceği ventilasyon çalışmaları ile birleştirilerek özgülüğünün artırılması amaçlanmıştır. Akut PTE'de perfüzyon sintigrafisinde etkilenen akciğer segmentinde azalmış perfüzyonla birlikte bozulmamış ventilasyon (mismatch) beklenir [13]. Daha düşük radyasyon ve kontrast madde kullanılan bir yöntem olan V/Q sintigrafisi, klinik olasılığı düşük ve akciğer grafisi normal olan ayaktan hastalarda, genç (özellikle kadın) hastalarda, hamilelerde, kontrast madde kaynaklı anafilaksi öyküsü ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulanabilir [81].

Planar akciğer taraması sonuçları sıklıkla PIOPED çalışmasında oluşturulan kriterlere göre sınıflandırılır [82]. Ancak bu kriterler tartışma konusu olmuş ve revize edilmiştir (Tablo 2.12).

Tablo 2.12. Revize edilmiş PIOPED II kriterlerine göre V/Q sintigrafı sınıflandırması [13]

Pulmoner emboli mevcut (yüksek olasılıklı tarama)

İki veya daha fazla segmentte V/Q uyumsuzluğu (mismatch)

Pulmoner emboli yok (normal tarama)

1. Segmental olmayan perfüzyon anormallikleri: kardiyomegali veya hilumun genişlemesi, hemidiyaframın yükselmesi, kostofrenik açı efüzyonu ve her iki akciğerde de başka bir perfüzyon defekti olmaksızın lineer atelektazi
2. Karşılıklı gelen radyografik lezyondan daha küçük perfüzyon defekti
3. İki yada daha fazla eşleşen (match) V/Q defektiyle beraber normal bölgesel göğüs radyografisi ve diğer akciğer alanlarında normal perfüzyon olması
4. 1-3 küçük segmental perfüzyon defekti (segmentin<%25)
5. Tek bir segmentle sınırlı orta veya üst akciğer zonunda soliter üçlü eşleşmiş defekt (göğüs radyografisindeki eşleşen opasite ile eşleşen (match) bir V/Q defekti olarak tanımlanır)
6. Stripe (şerit) işareti (bir perfüzyon defekti ile bitişik plevral yüzey arasında perfüze edilmiş akciğer dokusu şeridi; en iyi tanjansiyel bir görünümde görülür)
7. Her iki akciğerde de başka bir perfüzyon defekti olmaksızın plevral boşluğun üçte biri veya daha fazlasında plevral efüzyon

Tanısal olmayan tarama

Diğer tüm bulgular

Prospektif klinik çalışmalar, normal perfüzyon taraması olan hastalarda antikoagülan tedaviyi kesmenin güvenli olduğunu göstermiştir. Bu öneri, V/Q taramasını PBTA ile karşılaştıran randomize bir çalışma ile doğrulanmıştır [83]. PIOPED II çalışmasından elde edilen bir analiz, yüksek olasılıklı bir V/Q taramasının PTE'yi doğrulayabileceğini öne sürdü, ancak diğer kaynaklar, yüksek olasılıklı bir akciğer taramasının pozitif prediktif değerinin, klinik olasılığı düşük hastalarda PTE'yi doğrulamak için yeterli olmadığını öne sürmüştür [84].

2.8.11. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), gadolinyum kullanılarak anjiyografik görüntüleme elde edilerek pulmoner arterler içindeki trombüsü doğrudan görüntüleyebilir. MRA ile ilgili çalışmalar ümit verici olsa da düşük duyarlılık,

yüksek oranda net olmayan görüntüler ve pek çok merkezde ulaşamıyor olması gibi nedenlerle henüz klinik pratikte kullanım için uygun görülmemektedir [85]. PIOPED III çalışmasında MRA'nın %25 oranında teknik olarak yetersiz olduğu saptanmıştır [86]. Hareket artefaktların yarattığı görüntüleme sorunları nedeniyle spiral BTPA'dan daha az kullanılır [87]. Subsegmental pulmoner arterleri göstermede etkinliği düşüktür. Bu teknik, renal bozukluğu veya kontrast maddeye karşı alerji öyküsü olan hastalarda PBTA'ya alternatif olarak kullanılabilir. İyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeniyle gebelerde kullanılabilir [88].

2.8.12. Pulmoner Anjiyografi

Yıllar boyunca pulmoner anjiyografi, akut PTE'nin teşhisi veya dışlanması için "altın standart" idi. Ancak daha az invaziv pulmoner BT anjiyografi benzer tanısal doğruluk sağladığı için artık nadiren uygulanmaktadır [89]. Akut PTE tanısı, ya dolum defekti ya da pulmoner arter dalının amputasyonu olarak trombüsün doğrudan kanıtına dayanır [90]. Subsegmental arterler içinde 1-2 mm kadar küçük trombüsler dijital çıkarma anjiyografisi ile görüntülenebilir, ancak bu düzeyde önemli gözlemciler arası değişkenlik vardır [91].

1111 hastayı kapsayan bir çalışmada pulmoner anjiyografi işlemine bağlı %0,5 mortalite, %1 majör ölümcül olmayan komplikasyonlar ve %5 minör komplikasyonlar meydana geldi [92]. Ölümlerin çoğu hemodinamik bozulma veya solunum yetmezliği olan hastalarda meydana geldi. Hemodinamik bozukluğu olan hastalarda kontrast madde miktarı azaltılmalı ve seçici olmayan enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır [93].

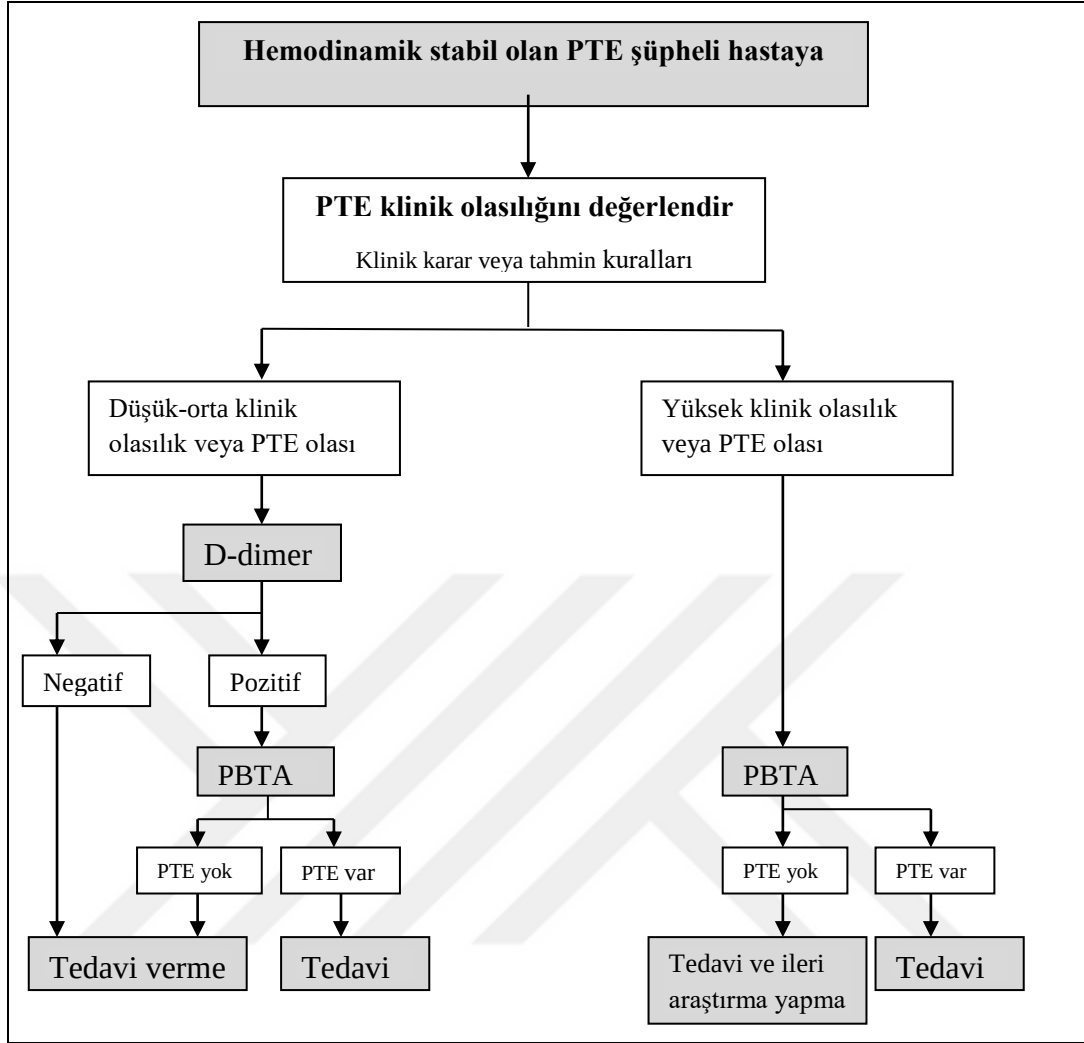
2.9. Pulmoner Tromboembolide Tanı Stratejileri

Acil servise başvuran ve yatan hastalarda PTE tanısı için, klinik olasılık tahmini, d-dimer ve çeşitli görüntüleme yöntemlerin değişik kombinasyonlarını barındıran non-invaziv tanı stratejileri kullanılmaktadır. PTE şüpheli hastalarda kanıta dayalı bu stratejiler olmaksızın hastalığın dışlanması ve antikoagülan tedavinin kesilmesi, ilk üç ay içinde yüksek nükse ve ani kardiyak ölümlere neden olmaktadır [14].

2.9.1. Hemodinamik Stabil olan PTE Şüpheli Hastalar

D-dimer'in negatif bulunduğu düşük ve orta klinik olasılıklı olgularda, VTE prevalansı oldukça düşüktür [56]. Bu strateji ile PTE şüphesi olan hastaların yaklaşık %30'unda ileri görüntüleme yöntemlerine gereksinim kalmadan PTE dışlanır [13]. PTE tanısı bu şekilde dışlanan tedavi başlanmadan izlenen hastalarda, üç aylık tromboemboli riski %1'in altında bulunmuştur [94]. Bu dışlama stratejisinin özellikle genç ve ek hastalığı bulunmayan hastalarda güvenilirliği yüksektir. Son yıllarda cerrahi geçiren hastalar hariç; yaşlılarda, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) veya kalp yetersizliği ve malignitesi bulunan PTE kuşkulu hastalarda da güvenli olarak kullanılmaktadır [46].

D-dimer pozitifliğinde veya klinik skorlamanın yüksek olasılıklı olarak değerlendirildiği hastalarda d-dimer testi istenmeden doğrudan PBTA çekilmesi önerilir. Çoğu merkezde, multidedektör PBTA, yüksek d-dimer düzeyi olan hastalarda ikinci basamak testi ve klinik olarak yüksek PTE olasılığı olan hastalarda birinci basamak testidir. PBTA, en azından pulmoner arter ağacının segmental seviyesinde bir pıhtı gösterdiğinde PTE tanısı olarak kabul edilir. Klinik olarak PTE olma olasılığı yüksek hastalarda PBTA'nın yanlış negatif sonuçları bildirilmiştir [80]. Ancak bu tür farklılıklar nadirdir ve bu hastalarda 3 aylık tromboembolik risk düşüktür [38]. Hemodinamik stabil olan hastalara yaklaşım şekil 2.2 'te gösterilmiştir.



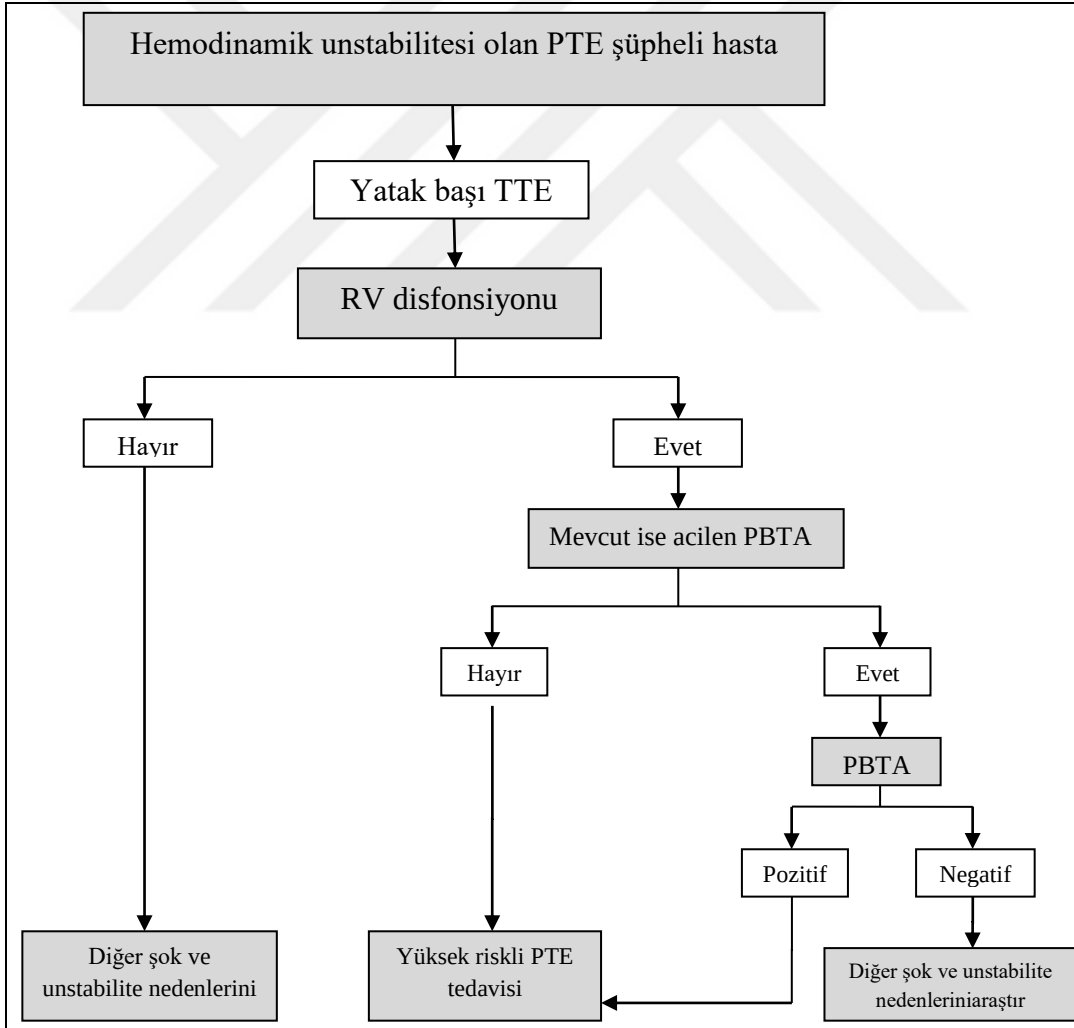
Şekil 2.2. Hemodinamik stabil olan PTE şüpheli hastada tanı algoritması
PTE: Pulmoner Tromboemboli, PCTA: Pulmoner Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi [13]

2.9.2. Hemodinamik Unstabil olan PTE Şüpheli Hastalar

Masif PTE'ye bağlı akut sağ ventrikül yetmezliğinin yol açtığı kardiyovasküler kollapsın en önemli klinik bulgusu hipotansiyondur. Hipotansiyon ve kardiyojenik şok varlığı erken ölüm riski ile doğrudan ilişkilidir. Bu hastalar, akut PTE olgularının %5'inden azını oluşturur [95]. Hipotansif PTE olgularında erken hastane mortalitesi en az %15'tir [96].

Hemodinamisi bozulmuş PTE kuşkulu hastalarda; hem acil reperfüzyon tedavi kararı (sağ ventrikül disfonksiyonunun saptanması) hem de bu tabloya neden olabilecek diğer durumların (aort diseksiyonu, akut koroner sendrom, valvüler disfonksiyon ve perikard tamponadı gibi) ayırıcı tanısı için acilen yatak

başında transtorasik ekokardiyografi inceleme yapılması önerilir. Ciddi hemodinamik dekompanseasyon varlığında en ideali, transözofageal ekokardiyografi (TÖE) yapılmasıdır. TÖE, sağ ventrikül disfonksiyonu tanısı yanında intrakardiyak ve ana pulmoner arterlere ilişkin trombüsleri TTE'den daha iyi görüntüler ve başka bir incelemeye gerek kalmadan acil reperfüzyon tedavi kararı verilmesine olanak sağlar [97]. Transtorasik ekokardiyografi sonrası sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan hastalarda, yatak başında alt ekstremite doppler USG uygulanması ile pozitif sonuç alınması da akciğer görüntülenmesi olmadan trombolitik tedaviye başlanmasını sağlar. Destek tedavisi ile hemodinamisi stabil hale gelen hastalara hızla PBTA çekilmelidir. Hemodinamik instabil olan hastalara yaklaşım şekil 2.3 'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Hemodinamik instabilitesi olan PTE şüpheli hastada tanı algoritmi
PTE: Pulmoner Tromboembolizm, TTE: Transtorasik Ekokardiyografi, RV: Sağ Ventrikül, PBTA: Pulmoner Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi [13]

2.10. Pulmoner Tromboemboli Şiddetinin Değerlendirilmesi

PTE şiddeti ve PTE ile ilişkili erken ölümle doğrudan bağlantılı olan klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulgularına ek olarak, bir hastanın genel mortalite riskini ve erken sonuçlarını değerlendirmek için ağırlaştırıcı durumlar ve komorbidite ile ilgili temel parametreler gereklidir. PTE şiddeti ve komorbiditeyi birleştiren klinik skorlardan Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI) (Tablo 2.13) bugüne kadar en kapsamlı şekilde doğrulanmış olanıdır [98].

PESI'nin temel gücü, 30 günlük ölüm riski düşük olan hastaların (PESI sınıf I ve II) güvenilir bir şekilde tanımlanmasında yatmaktadır. Bir randomize kontrollü çalışmada, akut PTE'nin evde tedavisi için temel dahil etme kriteri olarak düşük bir PESI skoru kullanılmıştır [99]. On bir farklı ağırlıklı değişken içeren orijinal PESI'nin karmaşıklığı göz önünde bulundurulduğunda, basitleştirilmiş bir versiyon (sPESI; Tablo 2.13) geliştirilmiş ve doğrulanmıştır [100]. PESI'nin orijinal versiyonunda olduğu gibi, sPESI'nin gücü, 30 günlük ölüm riski düşük olan hastaların güvenilir bir şekilde tanımlanmasında yatmaktadır. sPESI'nin prognostik performansı, gözlemsel kohort çalışmalarında doğrulanmıştır, ancak bu indeks henüz prospektif olarak düşük riskli PTE hastalarının terapötik yönetimini yönlendirmek için kullanılmamıştır[101].

PTE'ye eşlik eden DVT tanısı, akut PTE'den sonraki ilk 3 ay içinde bağımsız olarak ölümle ilişkili olan, olumsuz bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır [102]. PTE'li 8859 hastayı araştıran bir meta-analizde, eşlik eden DVT'nin varlığı 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalitenin bir prediktörü olarak doğrulamasına rağmen 90 gün içindeki olumsuz sonuçlarla ilgili net bilgi elde edilememiştir [103]. Bu nedenle, eşlik eden DVT, akut PTE'de önemli komorbiditenin bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Tablo 2.13. PESI ve basitleştirilmiş PESI (sPESI) [13]

Parametre	Orjinal Versiyon (Puan)	Basitleştirilmiş Versiyon(Puan)
Yaş	Yıl	1 puan (>80 yaş üzeri)
Erkek Cinsiyet	+10	-
Kanser	+30	1
Kronik Kalp Yetmezliği	+10	1
Kronik Akciğer Hastalığı	+10	-
Nabız Hızı $\geq$ 110/dk	+20	1
Sistolik Kan Basıncı<100 mm/Hg	+30	1
Solunum Hızı >30/dk	+20	-
Vücut Isısı<36 °C	+20	-
Değişen Bilinç Durumu	+60	-
Arteriyel Oksihemoglobin Satürasyonu<%90	+20	1
Risk sınıflaması		
Sınıf I <65 puan çok düşük risk (30 günlük mortalite %0-1,6) Sınıf II:66-85 puan düşük risk (30 günlük mortalite %1,7-3,5)		0 puan: 30 günlük mortalite riski %1 (CI:%95, 0,0-2,1)
Sınıf III:86-105 puan orta risk (30 günlük mortalite %3,2-7,1) Sınıf IV:106-125 puan yüksek risk (30 günlük mortalite %4,0-11,4) Sınıf V>125 puan çok yüksek risk (30 günlük mortalite %10,0-24,5)		$\geq$ 1 puan: 30 günlük mortalite riski %10,9 (CI: %95, 8,5-13,2)

CI: Güven Aralığı

2.11. Prognostik Değerlendirme ve Risk Sınıflaması

Akut PTE risk değerlendirmesi, hastalıktan şüphelenilmesi ve tanısal çalışmanın başlatılması üzerine başlar. Bu erken aşamada, yüksek riskli PTE'li (şüpheli) hastaların belirlenmesi kritik önem taşır (Tablo 2.14). PTE şiddetinin sınıflandırılması ve erken (hastane içi veya 30 günlük) ölüm riski tablo 2.15'de özetlenmiştir. Kardiyak troponinler veya natriüretik peptitler gibi laboratuvar biyobelirteçlerinin test edilmesi, yüksek riskli PTE hastalarında acil terapötik kararlar için gerekli değildir [13].

Başvuru sırasında hemodinamik unstabilitenin yokluğunda, erken taburculuk veya hastanın hastaneye yatırılması veya izlenmesi açısından risk sınıflandırması önerilir. Tablo 2.14, orta ve düşük riskli PTE'yi ayırt etmek için kullanılan klinik, görüntüleme ve laboratuvar parametrelerine genel bir bakış sağlar. PESI, orijinal veya basitleştirilmiş biçiminde, akut PTE epizodunun ciddiyetinin temel göstergelerini, ağırlaştırıcı koşullar ve hastanın komorbiditesi ile bütünleştirdiği için, bugüne kadar en kapsamlı şekilde doğrulanmış ve en yaygın şekilde kullanılan klinik skordur. Genel olarak, sınıf I-II PESI veya sPESI 0, düşük riskli PTE'nin güvenilir bir göstergesidir [13].

Klinik parametrelere ek olarak, hem RV disfonksiyonu (ekokardiyografide veya PBTA'da) hem de dolaşımda yüksek kardiyak biyobelirteç düzeyleri (özellikle pozitif kardiyak troponin testi) gösteren orta risk grubundaki hastalar, orta-yüksek risk kategorisinde sınıflandırılır. Yüksek riskli PTE vakalarında hemodinamik dekompanseasyon veya kollapsın ve sonuç olarak kurtarıcı reperfüzyon tedavisine duyulan ihtiyacın erken saptanması için yakın izleme önerilir [104]. Ekokardiyografide ya da PBTA'da RV normal olduğu ve/veya normal kardiyak biyobelirteç seviyelerine sahip olanlar orta-düşük risk kategorisine girer.

Tablo 2.14. Hemodinamik unstabilite tanımı (Akut Yüksek Riskli PTE) [13]

Kardiyak Arrest	Obstrüktif Şok	Persistan Hipotansiyon
Kardiyopulmoner resusitasyon ihtiyacı	SKB<90 mmHg ya da sıvı tedavisine rağmen ≥ 90 mmHg ulaşmak için vazopressör ihtiyacı	15 dakikadan uzun süren ve yeni başlayan aritmi, hipovolemi veya sepsisin neden olmadığı SKB<90 mmHg veya SKB düşüşü ≥ 40 mmHg
	End-organ hipoperfüzyonu (mental durumda değişiklik, soğuk, nemli cilt, oligüri / anüri, serum laktatında artış)	

SKB: Sistolik Kan Basıncı

Tablo 2.15. Pulmoner tromboemboli şiddeti ve erken (hastanede veya 30 gün içinde) ölüm riskinin sınıflandırılması [13]

Erken mortalite riski		Risk Belirteçleri			
		Hemodinamik instabilite	PTE klinik parametreleri ve/veya komorbidite: PESI class 3–5 ya da sPESI ≥1	RV disfonksiyonu (TTE veya BTPA)	Artmış kardiyak troponin
Yüksek (masif-AHA)		+	+	+	+
Orta (Submasif-AHA)	Orta-yüksek	-	+	+	+
	Orta-düşük	-	+	Biri pozitif ya da ikisi negatif	
Düşük		-	-	-	Değerlendirme opsiyonel, değerlendirilirse negatif

PTE: Pulmoner Tromboemboli, RV: Sağ Ventrikül, TTE: Transtorasik Ekokardiyografi, BTPA: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

2.12. Tedavi Yaklaşımı

2.12.1 Genel Destek Tedavi

Hipoksemi, yüksek riskli PTE'nin özelliklerinden biridir ve çoğunlukla ventilasyon ile perfüzyon arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanır. $SaO_2 < \%90$ olan PTE hastalarında ek oksijen uygulaması gereklidir. Geleneksel oksijen desteğine yanıt vermeyen ciddi hipoksemi/solunum yetmezliği, patent foramen ovale veya atriyal septal defekt yoluyla sağdan sola şant ile açıklanabilir [105]. Aşırı instabil hastalarda pulmoner perfüzyonu sağlamak için yüksek akımlı oksijen (örneğin, high flow nazal kanül) ve mekanik ventilasyon (örneğin, invaziv veya non-invaziv mekanik ventilasyon) gibi oksijenizasyon teknikleri kullanılabilir [106].

RV yetmezliği olan hastalar sıklıkla hipotansiftir ve anestezi ilaç indüksiyonu, entübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyon sırasında şiddetli hipotansiyon gelişimine karşı oldukça hassastır. Sonuç olarak, entübasyon

yalnızca hasta non-invaziv ventilasyonu tolere edemiyor veya non-invaziv teknikler etkili olmuyorsa yapılmalıdır. Uygulanabilir olduğunda, non-invaziv ventilasyon veya yüksek akışlı nazal kanül yoluyla oksijenasyon tercih edilmelidir. Özellikle mekanik ventilasyonla takip edilen hastalarda artan pozitif intratorasik basınç, yüksek riskli PTE'si olan hastalarda venöz dönüşü azaltabilir ve RV yetmezliği nedeniyle düşük olan kardiyak debiyi kötüleştirebilir; bu nedenle pozitif ekspirasyon sonu basıncı dikkatle uygulanmalıdır. İnspirasyon sonu plato basıncını < 30 cm H₂O tutmak için tidal hacim yaklaşık 6 mL/kg olarak ayarlanmalıdır. Entübasyon gerekiyorsa, indüksiyon için hipotansiyona daha yatkın anestezi ilaçlardan kaçınılmalıdır [13].

Eğer hastanın santral venöz basıncı düşükse, akut PTE'li hastalarda kardiyak indeksi artırabileceğinden orta düzeyde (<500 mL) sıvı yüklemesi uygulanabilir [107]. Bununla birlikte, aşırı hacim yüklemesi RV yetmezliğini kötüleştirebilir ve sistemik kardiyak debide azalmaya neden olur [108]. Deneysel çalışmalar, agresif hacim genişletmenin hiçbir yararı olmadığını ve hatta RV işlevini kötüleştirebileceğini düşündürmektedir [109]. Santral venöz basıncın VCI'nin ultrasonla görüntülenmesiyle (akut yüksek riskli PTE hastalarında VCI'nin küçük ve/veya kollaps olması, düşük hacim durumunu gösterir) veya alternatif olarak santral venöz basıncın izlenmesiyle değerlendirilmesi hacim yüklenmesine rehberlik edebilir [13].

Farmakolojik, cerrahi veya girişimsel reperfüzyon tedavisine paralel olarak (veya tedaviyi beklerken) vazopresör kullanımı sıklıkla gereklidir. Norepinefrin, PVR'de bir değişikliğe neden olmadan ventriküler sistolik etkileşim ve koroner perfüzyonda bir iyileşme sağlayarak sistemik hemodinamikleri iyileştirebilir [109]. Norepinefrin kullanımı kardiyojenik şoktaki hastalarla sınırlandırılmalıdır. Küçük bir vaka serinin sonuçlarına göre; PTE'si olan düşük kardiyak indeksi ve normal kan basıncı olan hastalarda dobutamin kullanımı düşünülebilir. Ancak kardiyak indeksin artması, akışın tıkanmış damarlardan tıkalı olmayan damarlara yeniden dağıtılmasıyla ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğunu şiddetlendirebilir [110].

Çoğunlukla venoarteriyel ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ile mekanik kardiyopulmoner desteğin geçici olarak kullanılması, yüksek riskli PTE ve dolaşım kollapsı veya kalp durması olan hastalarda yardımcı olabilir. Kritik hastaların sağkalımı ile ilgili bir dizi vaka serisi tanımlanmıştır [111], ancak bugüne kadar bu cihazların yüksek riskli PTE ortamındaki etkinliğini ve güvenliğini test eden hiçbir randomize kontrollü çalışma yapılmamıştır. ECMO kullanımı, kısa süreli kullanılsa bile yüksek komplikasyon insidansı ile ilişkilidir ve sonuçlar hasta seçimi ve merkezin deneyimine bağlıdır (Tablo 2.16).

Tablo 2.16. Akut yüksek riskli pulmoner tromboembolide sağ ventrikül yetersizliği tedavisi [13]

Akut yüksek riskli pulmoner embolide sağ ventrikül yetersizliğinin tedavisi		
Strateji	Özellikler ve kullanım	Uyarılar
Volüm Optimizasyonu		
Sıvı yüklenmesine dikkat edin, salin veya ringer laktat, 15-30 dk boyunca <500 mL	Normal-düşük santral venöz basıncı olan hastalarda düşünün (örneğin eşlik eden hipovolemi nedeniyle)	Hacim yükleme RV'yi fazla bozabilir, ventrikül bağımlılığı kötüleşebilir ve debiyi azaltabilir
Vazopressörler ve İnotropikler		
Norepinefrin, 0.2-1.0 mcg/kg/dk	RV inotropi ve sistemik kan basıncını artırır, pozitif ventriküler etkileşimleri destekler ve koroner perfüzyon gradyanını düzeltir	Aşırı vazokonstriksiyon doku perfüzyonunu kötüleştirir
Dobutamin, 2-20 mcg/kg/dk	RV inotropisini artırır, dolum basıncını düşürür	Vazopressör olmadan, tek başına kullanılırsa arteriyel hipotansiyonu şiddetlendirebilir; aritmileri tetikleyebilir veya ağırlaştırabilir
Mekanik dolaşım desteği		
Veno-arteriyel ECMO ekstrakorporeal yaşam desteği	Oksijenatör kombinasyonu ile hızlı kısa süreli destek	Kanama ve enfeksiyon dahil, uzun süreleri (>5-10 gün) kullanımında komplikasyonlar; cerrahi embolektomi ile kombine edilmedikçe klinik yararı yok; deneyimli bir ekip gerektirir

RV: Sağ Ventrikül, ECMO: Ektrakorporeal Membran Oksijenizasyonu

Akut PTE, şoklanamayan kardiyak ritmlerden nabızsız elektriksel aktivitenin ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Akut PTE'nin neden olduğu tahmin edilen kardiyak arrestte, ileri yaşam desteği için güncel kılavuzlar izlenmelidir [112]. Akut PTE için tedavi kararı, hala iyi bir sonuç mümkün olduğunda erken alınmalıdır. Trombolitik tedavi düşünülmelidir; trombolitik bir ilaç uygulandıktan sonra, resüsitasyon girişimlerini sonlandırmadan önce en az 60-90 dakika kardiyopulmoner resüsitasyona devam edilmelidir [113].

2.12.2 Antikoagülan Tedavi

2.12.2.1 Parenteral Antikoagülanlar

PTE klinik olasılığı yüksek veya orta düzeyde olan hastalarda, tanısal testlerin sonuçları beklenirken antikoagülasyon başlatılmalıdır. Bu genellikle subkutan düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) veya fondaparinuxs veya intravenöz unfraksiyone heparin (UFH) şeklindedir [13]. DMAH ve fondaparinuxs, majör kanamaya ve heparine bağlı trombositopeniye neden olma açısından daha düşük risk taşıdıkları için, PTE'de ilk antikoagülasyon için UFH'ye tercih edilir [114]. DMAH ve fondaparinuxs kullanımında anti-Xa düzeylerinin rutin ölçülmesine gerek yoktur ve ilaçların kullanımında avantaj sağlar. DMAH ve fondaparinuxs tedavi dozları ve uygulama aralıkları tablo 2.16 da gösterilmiştir.

Tablo 2.16. PTE tedavisinde DMAH ve fondaparinuxs dozları [13]

İlaç	Doz	Aralık
Enoksaparin	1.0 mg/kg	12 saat ara ile
	1.5 mg/kg	Günde 1 defa
Tinzaparin	175 U/kg	Günde 1 defa
Dalteparin	100 IU/kg	12 saat ara ile
	200 IU/kg	Günde 1 defa
Nadroparin	86 IU/kg	12 saat ara ile
	171 IU/kg	Günde 1 defa
Fondaparinuxs	5 mg (vücut ağırlığı <50kg)	Günde 1 defa
	7,5 mg (vücut ağırlığı 50-100kg)	
	10 mg (vücut ağırlığı >100 mg)	

UFH'nin kullanımı günümüzde büyük ölçüde, birincil reperfüzyon tedavisinin gerekli olacağı, belirgin hemodinamik unstabilitesi veya yakın hemodinamik dekompanseasyonu olan hastalarla sınırlıdır. UFH ayrıca ciddi böbrek yetmezliği [kreatinin klirensi ($CrCl < 30$ mL/dak] veya şiddetli obezite) olan hastalar için önerilir. $CrCl$ 15 - 30 mL/dk olan hastalarda DMAH reçete edilirse, uyarlanmış bir doz şeması kullanılmalıdır [13]. UFH'nin başlangıç yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin intravenöz bolus uygulanır. Ardından, 18 IU/kg/saat sürekli infüzyona geçilir. İnfüzyon pompası veya doz ayarlayıcı set en uygun kullanım yöntemidir. Heparinin terapötik indeksi çok dar olduğundan antikoagülan etkisi ve kanama riski, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile yakından izlenmelidir [14]. aPTZ' ye göre UFH doz ayarlamasının nasıl olacağı tablo 2.18 de gösterilmiştir.

Tablo 2.18. Ayarlanmış fraksiyone olmayan heparin dozu [13]

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı	Doz değişikliği
<35 sn (<1.2 x kontrol)	80 U/kg bolus, infüzyon hızı 4 U/kg/sa arttır
35-45 sn (1.2-1.5 x kontrol)	40 U/kg bolus, infüzyon hızı 2 U/kg/sa arttır
46-70 sn (1.5-2.3 x kontrol)	Değişiklik yok
71-90 sn (2.3-3.0 x kontrol)	İnfüzyon hızını 2 U/kg/sa azalt
> 90 sn (> 3.0 x kontrol)	İnfüzyonu 1 sa durdur, sonra hızı 3 U/kg/sa azalt

2.12.2.2. Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar (YOAK)

Yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK), aktive edilmiş pıhtılaşma faktörünü doğrudan inhibe eden küçük moleküllerdir. Dabigatran trombini inhibe eder; apiksaban, edoksaban ve rivaroksaban ise faktör Xa'yı inhibe ederek etki eder. Öngörülebilir biyoyararlanımları ve farmakokinetikleri sayesinde, YOAK'lar rutin laboratuvar izlemesi olmaksızın sabit dozlarda verilebilir. K vitamini antagonistleri (VKA'lar) ile karşılaştırıldığında, YOAK'lar diğer ilaçlarla birlikte verildiğinde daha az etkileşim vardır [115].

Farmakokinetik verilere dayalı olarak, eşit derecede hızlı bir antikoagülan etki, YOAK ile de elde edilebilir ve faz III klinik deneyler, 7 gün boyunca daha yüksek dozlarda apiksaban veya 3 hafta boyunca rivaroksaban kullanan tek oral

ilaç antikoagölasyon stratejisinin daha düşük etkili olmadığını göstermiştir [116, 117].

Akut VTE tedavisine ilişkin Faz III çalışmalarında, ilk 6 aydan daha uzun süreli DMAH ve VKA kombinasyonuna kıyasla YOAK'ların, semptomatik veya ölümcül VTE nüksünün önlenmesi açısından daha etkisiz olmadığını ve majör kanama oranlarını önemli ölçüde azalttığını gösterilmiştir [118]. YOAK'ların farmakolojik özellikleri tablo 2.19'da özetlenmiştir.



Tablo 2.19.Yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK)[13]

Non vitamin K antagonist oral antikoagülanlar (NOAC)				
Özellikler	Apiksaban	Dabigatran	Edoksaban	Rivaroksaban
Hedef	Faktör Xa	Faktör IIa	Faktör Xa	Faktör Xa
Pik etki zamanı	1-2 saat	1-3 saat	1-2 saat	2-4 saat
Yarılanmaömrü	8-14 saat	14-17 saat	5-11 saat	7-11 saat
Renal atılım(%)	27	80	50	33
Birlikte verilen ilaçlarla etkileşime bağlı uyarılar	Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin (azol antimikotikler, HIV proteaz inhibitörleri) güçlü inhibitörleri ile birlikte sistemik tedavi gören hastalarda tavsiye edilmez. Güçlü CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri (rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital veya kantaron) ile birlikte kullanılması, apiksaban etkisinde yaklaşık %50'lik bir azalmaya neden olabilir	Güçlü P-gp inhibitörleri (sistemik ketokonazol, siklosporin, itrakonazol ve dronedaron) kontrendikedir. Takrolimus ile birlikte tedavi önerilmemektedir. P-gp indükleyicilerin birlikte uygulanmasının dabigatran plazma konsantrasyonunda azalma ile sonuçlanması beklenir ve bundan kaçınılmalıdır.	Eş zamanlı olarak edoksaban ve Pgp inhibitörleri alan hastalarda önerilen doz 30 mg edoksabandır.	Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü inhibitörleri ile birlikte sistemik tedavi alan hastalarda tavsiye edilmez.
NOAC'ların kontrendike olduğu veya önerilmediği diğer koşullar	CrCl<15 mL/dk Ciddi karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) veya koagülopatiye bağlı karaciğer hastalığı	CrCl<30 mL/dk CrCl<50 mL/dk olan hastalarda P-gp inhibitörleri ile birlikte tedavi	CrCl<15 mL/dk Orta veya ağır karaciğer yetmezliği (Child Pugh B ve C) Veya koagülopatiyle ilişkili karciğer hastalığı	CrCl<30 mL/dk (FDA): CrCl<15 mL/dk (EMA) Orta veya ağır karaciğer yetmezliği (Child Pugh B ve C) Veya koagülopatiyle ilişkili karciğer hastalığı
Antidot	Andeksanet	Idarucizumab	Andeksanet	Andeksanet

CrCl: Kreatinin Klirensi, FDA: Food and Drug Administration, EMA: European Medicines Agency

2.12.2.3 Vitamin K Antagonistleri (VKA)

VKA'lar 50 yılı aşkın bir süredir oral antikoagülasyonda altın standart olmuştur. VKA arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç “varfarin sodyum”dur. VKA'lar kullanılmaya başlandığında, en az 5 gün boyunca oral antikoagülana paralel olarak UFH, DMAH veya fondaparinuxs kullanılmalı ve birbirini izleyen 2 gün boyunca uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değeri 2.0-3.0 olana kadar sürdürülmelidir. Kanama riski düşük olanlarda ilk iki gün 10 mg verilmesi INR değerinin daha çabuk ≥ 2 değerine ulaşmasını, dolayısıyla hastane yatış süresinin kısılmasını sağlar. Kanama riski olanlar ve yaşlı hastalarda (> 75 yaş) varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması önerilir [119]. Bazal INR ölçümünden sonra ilk 2-3 gün takip gerekmez. Ardından günlük takiplere başlanır. INR değeri istenen aralığa ulaştığında; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır.

2.12.3 Reperfüzyon Tedavisi

2.12.3.1 Sistemik Trombolitik

Trombolitik tedavi, tek başına UFH ile karşılaştırıldığında PTE'li hastalarda pulmoner obstrüksiyon, PAP ve PVR'de daha hızlı iyileşme sağlar. Bu gelişmelere ekokardiyografide RV dilatasyonundaki azalma eşlik eder [120]. En büyük fayda, tedaviye semptomların başlamasından sonraki 48 saat içinde başlandığında gözlenir, ancak 6-14 gündür semptomları olan hastalarda tromboliz yine de yararlı olabilir [121]. Kalıcı klinik unstabilite ve 36 saat sonra ekokardiyografide değişmeyen RV disfonksiyonu ile değerlendirilen başarısız tromboliz, yüksek riskli PTE hastalarının %8'inde bildirilmiştir [122].

Esas olarak kardiyojenik şokun varlığı olarak tanımlanan yüksek riskli PTE'li hastaları içeren tromboliz çalışmalarının bir meta-analizi, mortalite ve tekrarlayan PTE açısından önemli bir azalma göstermiş ancak bu durum %9,9 oranında şiddetli kanama ve %1,7 oranında intrakraniyal kanama ile sonuçlanmıştır [123].

RV işlev bozukluğu ve yüksek troponin düzeylerinin varlığı olarak tanımlanan orta riskli PTE'li normotansif hastalarda, trombolitik tedavinin etkisi Pulmoner Emboli Tromboliz (PEITHO) çalışmasında araştırılmıştır. Trombolitik tedavi, hemodinamik dekompanseasyon veya kollaps riskinde önemli bir azalma ile ilişkilendirildi. Ancak bu, şiddetli ekstrakraniyal ve intrakraniyal kanama riskindeki artışla paraleldi [104]. PEITHO çalışmasında, her iki tedavi grubunda da 30 günlük ölüm oranları düşüktü, ancak meta-analizler, orta risk kategorisinde trombolitik tedaviyi takiben PTE ile ilişkili ve genel mortalitede %50-60'a varan bir azalma önermiştir [123].

PTE için onaylanmış trombolitik ajan rejimleri ve dozları ile bu tip bir tedavinin kontrendikasyonları tablo 2.20'da gösterilmektedir. Rekombinant doku tipi plazminojen aktivatörünün (rtPA; 2 saatte 100 mg) hızlandırılmış i.v. uygulaması, birinci kuşak trombolitik ajanların (streptokinaz ve ürokinaz) uzun süreli infüzyonlarına tercih edilir [124]. UFH, sürekli alteplaz infüzyonu sırasında uygulanabilir, ancak streptokinaz veya ürokinaz infüzyonu sırasında kesilmelidir [13]. Reteplaz, desmoteplaz veya tenekteplaz da araştırılmıştır ancak bu ajanların hiçbirisi akut PTE'de kullanım için onaylanmamıştır [13].

Tablo 2.20. Trombolitik tedavi rejimleri, dozları, kontrendikasyonları [13]

Trombolitik rejimleri, dozları ve kontrendikasyonları		
Molekül	Doz	Kontrendikasyonlar
rtPA	100 mg 2 saatte	<u>Kesin</u> -Hemorajik inme veya bilinmeyen inme öyküsü -Önceki 6 ayda iskemik inme -Santral sinir sistemi neoplazmı -Önceki 3 haftada majör travma, cerrahi veya kafa travması -Kanama diyatezi -Aktif kanama
	0.6 mg/kg 15 dk (maks. Doz 50 mg)	
Streptokinaz	250000 IU yükleme 30 dk, sonrasında 10000 IU/h 12-24 sa	<u>Rölatif</u> -Önceki 6 aydaki geçici iskemik atak -Oral antikoagülasyon -Gebelik veya doğum sonrası ilk hafta -Kompresyon yapılamayan ponksiyon yeri -Travmatik resüsitasyon -Refrakter hipertansiyon (sistolik BP>180 mmHg) -İleri karaciğer hastalığı -Enfektif endokardit -Aktif peptik ülser
	Hızlandırılmış rejim: 2 saatte 1.5 milyon IU	
Ürokinaz	4400 IU/kg yükleme 10 dk, sonrasında 4400 IU/kg/sa 12- 24 sa	
	Hızlandırılmış rejim: 2 saatte 3 milyon IU	

rtPA: Rekombinant Doku Plazminojen aktivatörü

2.12.3.2 Perkütan Katater ile Tedavi

Mekanik reperfüzyon, femoral yoldan pulmoner arterlere bir kateter yerleştirilmesine dayanır. Mekanik parçalanma, trombüs aspirasyonu veya daha yaygın olarak trombüsün mekanik veya ultrason parçalanmasını yerinde azaltılmış doz tromboliz ile birleştiren farmakomekanik bir yaklaşım için farklı tipte kateterler kullanılır.

Kateter bazlı embolektomi hakkındaki çoğu bilgi, kayıtlardan ve vaka serilerinden elde edilen sonuçlardır [125, 126]. Bu çalışmalarda bildirilen perkütan kateter bazlı tedavilerin genel prosedür başarı oranları (hemodinamik stabilizasyon, hipoksi düzeltilmesi ve hastaneden taburcu olana kadar hayatta kalma olarak tanımlanır) %87'ye ulaşmıştır [127]; ancak, bu sonuçlar yayın

yanlılığına tabi olabilir. Bir randomize kontrollü çalışmada, orta riskli PTE'si olan 59 hastada konvansiyonel heparin bazlı tedaviyi ve ultrason bazlı pıhtı parçalanmasını düşük doz in situ tromboliz ile birleştiren kateter bazlı bir tedaviyi karşılaştırdı. Bu çalışmada, ultrason yardımcı tromboliz, kanama riskinde artış olmaksızın 24 saatte RV/LV çap oranında daha büyük bir azalma ile ilişkilendirilmiştir [128].

2.12.3.3 Cerrahi Embolektomi

Masif (yüksek riskli) hemodinamik bozukluğu olan PTE olgularında kontrendikasyon nedeniyle trombolitik tedavi yapılamıyorsa veya trombolitik tedaviye yanıt alınamamışsa ya da hastanın kritik durumu nedeniyle trombolitik tedaviye alınacak yanıt süresinin dahi beklenmesi mümkün değilse, bu olgulara perkütan kateter ile girişimsel tedavi de uygulanamıyorsa cerrahi embolektomi endikasyonu vardır [14].

Akut PTE'de cerrahi embolektomi genellikle aortik çapraz klempleme ve kardiyoplejik kardiyak arrest olmaksızın kardiyopulmoner bypass ile gerçekleştirilir ve ardından taze pıhtıların çıkarılması veya aspirasyonu ile iki ana pulmoner arterin insizyonu yapılır. Son raporlar, kardiyak arrest olan veya olmayan yüksek riskli PTE'de ve orta riskli PTE'nin seçilmiş vakalarında olumlu cerrahi sonuçlara işaret etmiştir [129, 130].

New York eyaletinde 1999 ile 2013 yılları arasında PTE tanısıyla hastaneye yatırılan 174.322 hasta arasında, birinci basamak tedavi olarak tromboliz (1854 hasta) veya cerrahi embolektomi (257 hasta) uygulanan hastalar arasında hayatta kalma ve nüks oranları karşılaştırıldı. Genel olarak, iki tip reperfüzyon tedavisi arasında 30 günlük mortalite (sırasıyla %15 ve %13) açısından fark yoktu, ancak tromboliz daha yüksek inme riski ve 30 günde yeniden müdahale ile ilişkilendirildi. 5 yıllık sağkalım açısından bir fark bulunmadı, ancak trombolitik tedavi, cerrahiye kıyasla daha yüksek yeniden yatış gerektiren tekrarlayan PTE oranı (%7,9'a karşı %2,8) ile ilişkilendirildi. Ancak, bu gözlemsel retrospektif çalışmada iki tedavi rastgele dağıtılmadı ve ameliyat için sevk edilen hastalar seçilmiş olabilir [129].

Son deneyimler, özellikle kardiyopulmoner resüsitasyona ihtiyaç duyan veya duymayan yüksek riskli PTE hastalarında ECMO'nun cerrahi embolektomi ile birleştirilmesini desteklemektedir.



3. MATERYAL VE METOD

Bu geriye dönük çalışmaya Haziran 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil servisine başvuran ve başvuru yakınması ile ilişkili ön tanıda PTE düşünülen ve bu nedenle bilgisayarlı anjiografitetikiki yapılan hastalardahil edildi. Çalışma öncesinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (2012-KAEK-20). Çalışmanın geriye dönük kurgusu nedeniyle aydınlatılmış onam alınmadı.

Bu çalışmada, acil serviste PTE tetkik süreçlerini standardize etmek, doğru tetkik isteme farkındalığını artırmak amacıyla, acil servise başvuran ve PTE ön tanısı ile bilgisayarlı tomografi tetkiki istenen hastalarda, tetkik öncesinde doldurulması istenen formlar geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bu formda toplanan veriler; hastanın demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), kan tetkikleri (d-dimer), PERC, Wells, PESI ve Years Algoritma parametreleri (Tablo 2.4, 2.6, 2.13, Şekil 2.1), acil serviste alt ekstremit ultrasonografisi yapıldı ise DVT değerlendirme açısından sonucu, bilgisayarlı anjiyografi sonucu, acil serviste verilen tedaviler (düşük moleküler ağırlıklı heparin, anfraksiyoneheparin, trombolitik tedavi, yeni nesil oral antikoagülan), hastanın akibeti (sevk, yatış, eksitus) ve pulmoner tromboemboli varlığı açısından değerlendirilmesini içermekte idi.

3.1 İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 16.0 ile değerlendirildi (SPSS Inc., Chicago, IL). Çalışma verileri sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma (SD) ve kategorik değişkenler için yüzde (%) olarak ifade edildi. Çeyreklikler arası aralık (IQR) ile değerlendirildi. Sensitivite, Spesifisite, Pozitif ve Negatif Öngörücü Değer ve +LR ve -LR değerleri https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php sitesinde bulunan online tanısal test programı ile hesaplandı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma Haziran 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında 352 katılımcının formları değerlendirilerek gerçekleştirildi.

Çalışma katılımcılarının yaş ortalaması 55 ± 17 yıl, 189'u (%53.7) kadın, 163'ü (%46.3) erkek idi. D-dimer testi 300 (%85.2) hastada gönderildi ve 52 (%14.8) hastada D-dimer testi gönderilmedi. D-Dimer testi gönderilen 266 (%88.7) hastada test sonucu pozitif iken, 34 (%11.3) hastada test sonucu negatif olarak tespit edildi. Troponin testi 346 (%98.3) hastada gönderildi ve 66 (%18.8) hastada troponin testi pozitif olarak tespit edildi.

PERC değerlendirildiğinde 327 (%92.9) hastada pozitif ve 25 (%7.1) hastada negatif olarak tespit edildi. PERC kriterlerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi tablo 4.1 gösterildi.

Tablo 4.1. PERC Kriterleri

PERC Kriterleri	EVET (%)	HAYIR (%)
Yaş>50	231 (65.6)	121 (34.4)
Kalp hızı>100/dk	198 (56.3)	154 (43.8)
SaO ₂ <%98	184 (52.3)	168 (47.7)
Tek taraflı bacak ödemi	19 (5.4)	333 (94.6)
Hemoptizi	42 (11.9)	310 (88.1)
Yakın zamanda cerrahi girişim	23 (6.5)	329 (93.5)
Geçirilmiş DVT veya PTE	28 (8)	324 (92)
Hormon kullanımı	10 (2.8)	342 (97.2)

Hastaların Wells algoritmaları değerlendirildiğinde 149 (% 42.3) hasta düşük risk, 180 (%51.1) hasta orta risk ve 23 (%6.5) hasta yüksek risk olarak değerlendirildi. Wells algoritmasındaki risk sınıfları ve PBTA ile PTE tespit edilen hastalara ait veriler Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Diğer bir

yaklaşım 247 (%70.2) hasta PTE açısından olası ve 105 (%29.8) hasta olası değil olarak değerlendirildi (Tablo 4.4).

Tablo 4.2. Wells risk sınıflamasına (düşük, orta, yüksek risk) göre PTE değerlendirilmesi

Wells Risk Sınıflaması	Emboli yok (%)	Emboli (%)
Düşük Risk	143 (96)	6 (4)
Orta Risk	153 (85)	27 (15)
Yüksek Risk	16 (69.6)	7 (30.4)

Tablo 4.3. Wells risk sınıflamasına ('PTE olası' ve 'PTE olası değil') göre PTE değerlendirilmesi

Wells Risk Sınıflaması	Emboli yok (%)	Emboli (%)
PTE Olası Değil	232 (93.9)	15 (6.1)
PTE Olası	80 (76.2)	25 (23.8)

Tablo 4.4. Hastaların Wells kriterleri açısından değerlendirilmesi

Wells Kriterleri	EVET(%)	HAYIR(%)
DVT semptom varlığı	22 (6.3)	330 (93.8)
PTE en olası tanı	132 (37.5)	220 (62.5)
Kalp hızı>100/dk	198 (56.2)	154 (43.8)
İmmobilizasyon	74 (21.0)	278 (79)
Geçirilmiş PTE veya DVT	28 (8)	324 (92)
Hemoptizi	42 (11.9)	310 (88.1)
Malignite	77 (21.9)	275 (78.1)

Hastaların YEARS Algoritması açısından değerlendirmesinde 224 (%74.7) hastada PTE dışlanamazken, 76 (%25.3) hastada dışlanabileceği şeklinde değerlendirilmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. YEARS algoritmi değerlendirmesi

YEARS Kriterleri	EVET(%)	HAYIR(%)
En Olası Tanı PTE	132 (37.5)	220 (62.5)
DVT Varlığı	6 (1.7)	346 (98.3)
Hemoptizi	42 (11.9)	310 (88.1)

DVT için 12 (%3.4) hastaya alt ekstremitenöz dopleri yapıldı ve bu çalışma sonucunda 5 (%1.4) hastada DVT tespit edildi. 40 (%11.4) hastada BTA tetkiki sonucunda PTE tespit edildi. Nihayetinde 5 (%1.4) hastada acil serviste ölüm gerçekleştiğini, 2 (%0.6) hastanın başka kurumlara sevk edildiği ve 36 (10.2) hasta yoğun bakıma yatırılırken, 114 (%32.4) hastanın servis yataklarına yatırıldığı tespit edildi.

Hastalara verilen antikoagülan tedaviler tablo 4.6’da gösterildi.

Tablo 4.6. Acil serviste hastalara uygulanan tedaviler

AS’de Hastalara Uygulanan Tedaviler	Hasta Sayısı (%)
Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin	52 (14.8)
Unfraksiyone Heparin	5 (1.4)
Yarı Doz Trombolitik	1 (0.3)
Tam Doz Trombolitik	2 (0.6)
Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar	0

Basitleştirilmiş PESI skoru değerlendirildiğinde, 115 (%32.7) hastada düşük risk ve 237 (%67.3) hastada yüksek risk olarak tespit edildi. Tablo 4.7’de PESI skorları gösterildi.

Tablo 4.7. PESI alt başlıkları tablosu

PESI Skoru	Var (%)	Yok (%)
SaO ₂ <%90	92 (%26.1)	260 (73.9)
Bilinç Değişikliği	36 (10.2)	316 (89.8)
Ateş<36 C	6 (1.7)	346 (98.3)
SS>30	93 (26.4)	259 (73.6)
SKB<100 mmHg	30 (8.5)	322 (91.5)
Kalp hızı>100	154 (43.8)	198 (56.2)
Kronik Akciğer Hastalığı	55 (15.6)	297 (84.4)
Kalp Yetmezliği Öyküsü	23 (6.5)	329 (93.5)
Kanser Öyküsü	77 (21.9)	275 (78.1)

D-Dimer ve troponin testleri ve Wells, PERC, Years algoritmaları için PTE tanısı için sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif öngörücü değerler ve %95 güven aralıkları aşağıdaki tablolarda verilmiştir (Tablo 4.8 4.9, 4.10, 4.11).

Tablo 4.8 Serum D-Dimer düzeyleri için test karakteristikleri

D-Dimer	
Sensitivite	%96, [%95 GA (84.24 - 99.92)]
Spesifisite	%12, [%95 GA (8.66 - 16.92)]
PPV	%12, [%95 GA (8.38 - 16.56)]
NPV	%97, [%95 GA (84.67 - 99.93)]
+LR	1.11, [%95 GA (1.03 - 1.19)]
-LR	0.25, [%95 GA (0.03 - 1.73)]

Tablo 4.9. PERC için test karakteristikleri

PERC Kriterleri	
Sensitivite	%100, [%95 GA (91.19- 100.00)]
Spesifisite	%8, [%95 GA (5.25- 11.60)]
PPV	%12, [%95 GA (8.88- 16.28)]
NPV	%100, [%95 GA (86.28- 100)]
+LR	1.09, [%95 GA (1.05 - 1.12)]
-LR	0

Tablo 4.10. Wells ‘PTE olası’ ve ‘PTE olası değil’ şeklindeki sınıflama için test karakteristikleri

Wells Kriterleri	
Sensitivite	62%, [%95 GA (45.80 -77.27)]
Spesifisite	74%, [%95 GA (69.14 -79.11)]
PPV	23%, [%95 GA (16.04-33.11)]
NPV	93%, [%95 GA (90.18-96.56)]
+LR	2.44, [%95 GA (1.80-3.31)]
-LR	0.50, [%95 GA (0.34-0.76)]

Tablo 4.11. YEARS için test karakteristikleri

YEARS Kriterler	
Sensitivite	%93, [%95 GA (79.77 -99.26)]
Spesifisite	%27, [%95 GA (22.43- 33.50)]
PPV	%13, [%95 GA (9.6-19.07)]
NPV	%97, [%95 GA (90.82- 99.68)]
+LR	1.30, [%95 GA (1.16-1.46)]
-LR	0.22, [%95 GA (0.06 -0.85)]

5. TARTIŞMA

PTE sık görülen ve bazen de ölümcül olabilen bir klinik durumdur [13]. Bu çalışmada pulmoner emboli ön tanısı ile PBTA tetkiki yapılan hastaların verileri geriye dönük olarak değerlendirildi.

PTE insidansı zaman içerisinde tanısal sürece D-Dimer ve PBTA'nın eklenmesi ile birlikte artmıştır [131]. Bir veri tabanında 5 yıllık periyotta PTE insidansının iki katına çıktığı belirtilmektedir [131]. Önceki çalışmalarda başvuran hastaların %15-25'lik bir kısmında PTE tespit edilmiştir [132]. Van der Hulle ve ark. 2017 yılında 12 farklı hastaneden aldıkları verilerde 3645 hastanın dahil edildiği çalışmalarında PTE prevalansını %13 (456/3465) olarak tespit etmişlerdir [47]. Bizim çalışmamızda PTE 40 hastada pozitif idi ve bizim çalışmamızda prevalans literatür ile benzer şekilde %11.4 olarak tespit edildi.

VTE çoğunlukla ileri yaş hastalığıdır. PTE insidansının erkek cinsiyette ve ilerleyen yaş ile birlikte arttığı bilinmektedir [15]. Yapılan çalışmalarda, ortalama yaş 50 ve üzerindedir. Farklı çalışmalarda olguların yarısı 65 yaş ve üstüdür; yaş arttıkça VTE riski de artmaktadır. Her 10 yıllık yaş artışı, VTE riskini 1.8-2.8 kat arasında arttırmaktadır [14]. Yapılan çalışmalarda 55 yaşından küçük hastalarda VTE insidansı kadınlarda daha yüksektir. Bu fark, hamilelik, doğum sonrası durum veya genç kadınlar arasında oral kontraseptif kullanımı gibi kadınları reproduktif dönemde etkileyen hormonal değişikliklerden kaynaklanır. Orta yaştan sonra, VTE insidansı erkekler arasında kadınlardan daha hızlı artar, bu da ileri yaşlarda erkekler arasında kadınlardan daha yüksek VTE insidansı ile sonuçlanır [15]. Singh ve ark. 2013 yılında yaptığı 12 çalışmanın dahil edildiği ve 14.844 hastadan oluşan metaanalizde ortalama yaş 56,7 ve katılanların %63 kadınlardan oluşmaktadır [133]. Kline ve ark. 2008 yılında 13 farklı hastanenin dahil edildiği ve toplam 8138 hastadan oluşan çalışmalarında ise ortalama yaş 49.1 ± 17.8 , katılanların %67'si kadınlardan oluşmaktadır [134]. Bizim yaptığımız çalışmada ise katılımcılarının yaş ortalaması 55 ± 17 yıl idi. Çalışmaya katılanların 189'u (%53.7) kadın, 163'ü (%46.3) erkek olmak üzere çalışmamızda kadın oranı daha fazla idi.

Artmış serum d-dimer düzeyi tek başına PTE tanısını koydurmaz ve doğrusu önerilen d-dimer'in, klinik olasılık risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra riski düşük ve orta olan hastalarda tanısal bir test olarak kullanılmasıdır. Düşük olasılık grubundaki bir hastada normal d-dimer düzeyleri ile PTE dışlanabilirken, pozitif olması durumunda görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır. Yukarıdaki önerme düşük olasılık grubundaki hastalarda doğru iken, orta olasılık grubundaki hastalarda tek başına d-dimer düzeyinin değeri konusu halen tartışmalıdır ve bu durumda hangi d-dimer kan düzeyi ölçüm metodunun kullanıldığı konusu biraz daha önem kazanmaktadır [54]. Birçok ticari d-dimer testinde standart olarak 500 mg/dL eşik olarak alındığında sensitivite $>95\%$ 'in üzerinde tespit edilmiştir [135-137]. Bizim çalışmamızda kullanılan d-dimer testi için sensitivite 96.97% , 95% GA ($84.24\%-99.92\%$) olarak tespit edildi. Bu durum yani yüksek sensitivite düşük olasılık PTE hastalarında dışlama testi olarak kullanılması sağlamaktadır.

Toplamda 1789 hastanın dahil edildiği prospektif çok merkezli bir çalışmada YEARS testinin değerlendirilmesinde YEARS kriterleri ve değişken d-dimer düzeyleri için sensitivite 92.9% [95% GA ($85.1\%-97.3\%$)], spesifisite 70.3% [95% GA ($68\%-72.4\%$)], NPV 99.5% [95% GA ($98.9\%-99.8\%$)], PPV 13.3% [95% GA ($10.7\%-16.4\%$)] ve negatif LR 0.1 [95% GA ($0.05\%-0.22\%$)] olarak tespit edilmiştir [138]. Kabrhel ve ark. 2018 yılında Amerika'da yaptıkları prospektif, çok merkezli YEARS çalışmasında 1789 hasta dahil edilmiştir. YEARS kriterleri ve d-dimer değerleri birlikte kullanıldığında 1024 (67%) hastaya görüntüleme önerilmedi, bu hasta grubunda ilk vizit sırasında ve takibinde toplam 6 hastaya (0.5% [95% GA ($0.18\%-1.1\%$)] PTE tanısı koyuldu. YEARS kriterlerine ve d-dimer değerine göre görüntüleme önerilen 585 (33%) hastadan 78'ine [31% , 95% GA ($29\%-33\%$)] PTE tanısı koyuldu. Bu çalışmada YEARS kriteri ve değişken D-dimer için sensitivite 92.9% [95% (GA $85 - 97$)], spesifisite 70.3% [95% GA ($68\%-72$)] olarak tespit edildi [138]. Bizim çalışmamızda ise YEARS kriterleri ve d-dimer birlikte değerlendirildiğinde görüntüleme önerilen 224 hastadan 31'inde PTE tespit edildi, görüntülenme önerilmeyen 76 hastadan 2'sine PTE tanısı koyuldu. 52 hastada d-dimer değeri çalışılmadığı için yorum yapılamadı (d-dimer çalışılmayan bu hastalardan 7'sinde PTE tespit edildi). Bizim çalışmamızda YEARS algoritmi için sensitivite 93.94% [95% GA($79,77-$

%99.26)] ve spesifisite %27.72 [%95 GA (%22.43-%33.50)] olarak bulunmuştur. YEARS kriterleri de temel olarak dışlama amaçlı bir yaklaşım olduğu ve bu nedenle sensitivitesinin yüksek olduğunu görmekteyiz ve bizim çalışmamızda literatür ile paralel bir şekilde yüksek sensitivite değerleri göstermektedir.

Van der Hulle ve ark. 2017 yılında 12 farklı hastaneden 3645 hastanın dahil olduğu YEARS çalışmasında PTE prevalansını bizim çalışmamızdakine benzer şekilde %13 (456/3465) olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada tanı algoritmasına göre, başlangıçta PTE dışlanan, tedavi edilmeyen ve takip dönemini tamamlayan 2946 (%85) hastadan 18 hastaya 3 ay sonunda semptomatik venöz tromboembolizm tanısı konmuştur [47]. Çalışmanın sonucu; YEARS teşhis algoritması, klinik olarak pulmoner emboli şüphesi olan ve 3 aylık takipte venöz tromboembolizm riski düşük olan hastalarda akut pulmoner emboliyi güvenli bir şekilde dışlamıştır. YEARS algoritmasının ana avantajı, tüm yaşlar için geçerli olan ve alt gruplar arasında tutarlı bir şekilde gösterilen BTA incelemelerinin sayısında mutlak % 14'lük azalma sağlamasıdır [47]. Bizim çalışmamızda ise 352 hasta YEARS kriterleri açısından değerlendirildiğinde 224 (%74,7) hasta PTE dışlanamazken, 76 (%25,3) hasta dışlanabileceği şeklinde değerlendirilmiştir. YEARS kriterleri ile PTE dışlanan 76 hastanın 2'sinde PTE tespit edildi, PTE dışlanamayan 224 hastanın 31'inde PTE tespit edildi. Bizim çalışmamızda hastaların acil servis sonrası takibi olmadığı için takiplerinde VTE gelişimi ile ilgili bilgimiz yoktur.

PERC düşük riskli PTE hastalarında, PTE olasılığını dışlamak için kullanılan kriterleri içerir. Birçok çalışma PERC'in düşük riskli PTE hastalarında, PTE'yi dışlamak için kullanılabileceğini önermektedir. Bir çalışmada klinik öngörü ile PTE açısından düşük riskli olduğu düşünülen hastalar ile cluster-randomize bir çalışma dizayn edilmiştir. Bu çalışmada hastalar PERC grubu ve kontrol grubu (geleneksel değerlendirilen grup) olarak ayrılmış ve kontrol grubunda PTE %2.7 ve PERC grubunda %1.5 oranında tespit edilmiştir. PERC uygulanması PBTA gerektiren hasta sayısında azalma (%13'e %23) ve acil serviste kalış süresinde 36 dakikalık bir azalma sağlamıştır Bu çalışma PTE için çok düşük risk düşünülen hastalarda PERC'in güvenle kullanılabileceğini göstermiştir [50].

Bir başka meta-analizde PERC için sensitivite, spesifisite, +LR ve -LR ve GA'ları sırasıyla 0.97 (0.96-0.98), 0.22 (0.22-0.23), 1.22 (1.16-1.29) ve 0.17 (0.13-0.23) olarak tespit edilmiştir. Bu meta-analizde göstermektedir ki PERC efektif bir şekilde klinik şüphenin düşük olduğu hasta grubunda d-dimer testi de gerektirmeden PTE'yi dışlayabilir [133]. PERC için yapılmış olan ve yukarıda da belirtilen orijinal çalışmada klinik öngörü kullanılmıştır. Bir başka çalışmada ise klinik öngörü yerine Wells düşük risk sınıflaması kullanılmış ve yine benzer sensitivite ve yüksek negatif öngörücü değer tespit etmişlerdir [139]. Righini ve ark. çalışmasında toplam 762 hasta alınmış ve bu hastaların 89'unda (%11,7) PERC negatif olarak bulunmuştur. PERC kuralının duyarlılığı, özgüllüğü ve -LR sırasıyla %97 [%95 (GA %93-%99)], %15 [%95 GA (%12-%18)] ve 0,2 [%95 GA (%0,1-%0,5)] olarak tespit edilmiştir [140]. Öyle gözükmemektedir ki ister risk sınıflama yöntemlerinden biri kullanılsın ya da klinisyenin klinik öngörüsü ile karar verilsin, risk sınıflamasına göre düşük ve çok düşük riskli hastalar için PERC güvenle kullanılabilecek kriterleri içermektedir [141]. Kline ve ark. 2008 yılında yayınladıkları çalışmaya göre ise PERC negatif hastalar, çalışma popülasyonun %24'ünü (1952 hasta) oluşturmaktadır. PERC (-)'yi bağımsız bir tanı testi olarak ele alındığında, duyarlılığı %95,7 [%95 GA (%93,6-%97,2)], özgüllüğü %25,4'e [%95 GA (%24,4-%26,4)] ve -LR 0,17 [%95 GA (%0,11-%0,25)] olarak tespit edilmiştir [134]. PERC açısından değerlendirme yapıldığında çalışmamızda katılımcıların %92,9 oranında pozitif, %7,1 oranında negatif olduğu görülmüştür. Çalışmamızda PERC kriterinin duyarlılığı %100 [%95 GA (%91-%100)], özgüllüğü ise %8.0 [%95 GA(%5.25-%11.60)] idi.

Wells ve arkadaşlarının çalışmalarında PTE'den şüphelenilen hastalarda Wells kriterlerine göre değerlendirildiğinde düşük, orta, yüksek risk gruplarında prevalans sırasıyla %1.3, %16.2 ve %37.5 olarak tespit edilmiştir [56]. PTE'den şüphelenilen hastalarda Wells kriterlerinin prospektif olarak validiye edildiği bir çalışmada, hastaların %12'sinde PTE tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada hastalar Wells kriterlerine göre düşük, orta, yüksek risk olarak gruplandırıldığında PTE prevalansı sırasıyla %2, %15 ve %43 olarak tespit edilmiştir [40]. Çalışmalarda Wells kriterleri kullanılırken 3'lü (düşük, orta, yüksek risk) ve 2'li (PTE olası değil ve PTE olası) skor sistemi olmak üzere iki farklı gruplandırma

yapılmıştır. Van Belle ve ark. 2006 yılında Hollanda’da yaptığı çalışma, d-dimer testi ile kombinasyon halinde ikili skorun güvenliğini prospektif olarak doğrulayan ilk çalışmadır. Bu çalışmaya dahil edilen toplam 3306 hastanın %66,7’sinde ‘PTE olası değil’ olarak bulunmuş ve d-dimer testi yapılmıştır. Bu hasta grubunda PTE prevelansı %12,1 [%95 GA (%10,7-%13,5)] olarak bulunmuş ve PTE olası kabul edilen hasta grubunda ise PTE prevelansı %37,1 [%95 GA (%34,2-%40,0)] olarak bulunmuştur. Çalışmanın genelinde ise PTE prevelansı %20 bulunmuştur [38]. Bizim çalışmamızda ise PTE olası ve değil grubunda PTE prevelansı %6 (15/247) ve PTE olası grupta ise PTE prevelansı %23,8 (25/105) olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki değerler her iki grup için de bahsi geçen çalışma ile karşılaştırıldığında düşüktür. Bu çalışmada PTE için prevelans bizim çalışmamızla ve güncel literatürle ile karşılaştırıldığında %20 gibi yüksek bir orandır. Bu durumda özellikle çalışmanın yapılmış olduğu yıl da dikkate alındığında gelişmiş çoklu detektörlü tomograflerin yaygınlaşmamış olması ve test eşiğinin yüksek olması gibi olası nedenlerden kaynaklanmış olabilir.

Kabrhel ve ark. 2009 yılında yaptıkları çok merkezli ve prospektif çalışmaya 7940 hastayı dahil etmiş ve PTE tanısında Wells kriterleri ve d-dimer test eşiğinin ayarlanmasını test etmişlerdir. 7940 hasta Wells kriterlerine göre değerlendirildiğinde; 5482 hasta (%69) < 2 puan, 2201 (%28) hasta 2-6 puan ve 257 hasta (%3) >6 puan üzeri olarak bulunmuştur. PTE prevelansı bu gruplarda sırasıyla %3, %13 ve %36 olarak bulunmuştur [142]. Bizim çalışmamızda ise PTE prevelansları; düşük, orta ve yüksek risk grubu sırasıyla hastaların %42, %51, %6’sını oluşturmakta idi. PTE prevelansı ise düşük risk grubunda %4, orta risk grubunda %15 ve yüksek risk grubunda ise %30,4 olarak bulunmuştur. Bir önceki çalışmanın sonuçları ile karşılaştırılınca bizim çalışmamızda düşük risk grubundaki hasta oranları daha düşüktür. Bu durum bizim çalışmamızın yapıldığı hastanenin bir referans hastanesi olması ve yaşlı hasta ve malignitesi gibi pıhtılaşmaya zemin hazırlayan özellikle hastalıkları olan hastaların tanı ve takip merkezi olması ile açıklanabilir. Fakat prevelanslar karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda da Wells’in üçlü risk sınıflamasında PTE prevelansları benzer çıkmıştır.

Fransa ve Belçika’da 6 acil serviste 2005-2006 yılları arasında yapılan bir çalışmada 357 PTE tanılı hastanın PESI skorları için 186 (%52) sınıf I veya II ve 91 (%25) hasta sınıf III, 41 (%11) sınıf IV and 39 (%11) hasta sınıf V olarak sınıflanmıştır [98]. Bir başka çalışmada ise 334 hasta dahil edilmiş ve 171 hasta ayaktan takip edilirken, 168 hasta hastaneye yatırılarak tedavi edilmiştir [99]. Her iki çalışmada PESI sınıflaması düşük riskli olan hastalar popülasyonun yaklaşık %50’sini oluştururken, bizim çalışmamızda bu oran %33 civarındadır. Bu durumun muhtemel açıklaması çalışmanın yapıldığı kurumların seviyesi ve bu nedenle ilgili kurumlara başvuran hasta demografilerindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.



6. SONUÇLAR

Bu çalışma sonrasında ortaya çıkan sonuçlar aşağıdaki şekildedir

1. Çalışmaya Haziran 2020-Nisan 2021 arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil servisine başvuran PTE ön tanısıyla PBTA çekilen 352 hasta dahil edilmiştir.
2. Çalışma katılımcılarının yaş ortalaması 55 ± 17 yıl, 189'u (%53.7) kadın, 163'ü (%46.3) erkek idi.
3. PTE prevelansı literatür ile benzer şekilde %11.4 olarak tespit edildi.
4. D-dimer testi 300 (%85.2) hastada gönderildi ve 52 (%14.8) hastada D-dimer testi gönderilmedi. D-Dimer testi gönderilen 266 (%88.7) hastada test sonucu pozitif iken, 34 (%11.3) hastada test sonucu negatif olarak tespit edildi.
5. D-Dimer testi için sensitivite %96.97 [%95 GA (%84.24-%99.92)], spesifisite %12 [%95 GA (%8.66-%16.92)] olarak tespit edildi.
6. PERC değerlendirildiğinde 327 (%92.9) hastada pozitif ve 25 (%7.1) hastada negatif olarak tespit edildi. PERC açısından negatif olan hastalarda PBTA'da PTE tespit edilmedi.
7. PERC kriterleri için sensitivite %100 [%95 GA (%91.19-%100.00)], spesifisite ise %8 [%95 GA (%5.25-%11.60)] olarak tespit edildi.
8. Hastaların Wells Algoritmaları değerlendirildiğinde 149 (% 42.3) hasta düşük risk, 180 (%51.1) hasta orta risk ve 23 (%6.5) hasta yüksek risk olarak değerlendirildi. Hastaların risk skorlamasına göre PTE sayıları düşük risk grubunda %4, orta risk grubunda %15, yüksek risk grubunda ise %30.4 olarak bulundu. Diğer bir yaklaşımla 247 (%70.2) hasta PTE açısından olası ve 105 (%29.8) hasta olası değil olarak değerlendirildi. Bu yaklaşımda PTE sayıları ise PTE olası değil grubunda %6,1, PTE olası olan grupta %23.8 olarak bulundu.
9. Wells kriterleri değerlendirildiğinde sensitivite %62 [%95 GA (%45.80-%77.27)], spesifisite %74 [%95 GA (%69.14-%79.11)] olarak tespit edildi.

10. Hastaların YEARS Algoritması açısından değerlendirmesinde 224 (%74.7) hastada PTE dışlanamazken, 76 (%25.3) hastada dışlanabileceği şeklinde değerlendirilmiştir. YEARS algoritmasına göre PTE dışlanan 76 hastanın 2'sinde PTE tespit edildi, PTE dışlanamayan 224 hastanın 31'inde PTE tespit edildi.
11. YEARS algoritması değerlendirildiğinde sensitivite %93 [%95 GA (%79.77-%99.26)], spesifisite %27 [%95 GA (%22.43-%33.50)] olarak tespit edildi.
12. DVT için 12 (%3.4) hastaya alt ekstremite venöz doppleri yapıldı ve bu çalışma sonucunda 5 (%1.4) hastada DVT tespit edildi. 40 (%11.4) hastada PBTA tetkiki sonucunda PTE tespit edildi.
13. Hastaların acil servisteki tedavi ve takipleri süresinde 5 (%1.4) hastada acil serviste ölüm gerçekleştiğini, 2 (%0.6) hastanın başka kurumlara sevk edildiği ve 36 (10.2) hasta yoğun bakıma yatırılırken, 114 (%32.4) hastanın servis yataklarına yatırıldığı tespit edildi.
14. Hastaların acil servisteki tedavisinde 52 (%14.8) hastada DMAH, 5(%1.4) hastada UFH, 1 (%0.3) hastada yarı doz trombolitik, 2 (%0.6) hastada ise tam doz trombolitik kullanılmıştır.,

7. ÖZET

Acil Serviste Pulmoner Emboli Ön Tanısı ile Bilgisayarlı Anjiyografi İstenen Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Pulmoner tromboemboli (PTE), miyokard enfarktüsü ve inmeden sonra dünya genelinde kardiyovasküler ölümlerin en yaygın üçüncü nedenidir. Acil servise nefes darlığı, göğüs ağrısı, takipne ve senkop gibi semptomlar ile başvuran hastalarda, pulmoner emboli hayatı tehdit eden ve tanı konmazsa mortaliteyi artıran nedenlerden biridir. Bizim çalışmamızda PTE tetkik süreçlerini standardize etmek, doğru tetkik isteme farkındalığını artırmak amacıyla, Haziran 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servise başvuran ve PTE ön tanısı ile bilgisayarlı tomografi tetkiki istenen hastalarda, tetkik öncesinde doldurulması istenen bir form düzenlenmiştir. Bu çalışmada bu formlarda toplanan verilerin geriye dönük olarak değerlendirilmesi yapılmıştır.

Materyal ve Metod: Haziran 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil servisine başvuran ve başvuru yakınması ile ilişkili ön tanıda PTE düşünülen ve bu nedenle bilgisayarlı anjiyografi tetkiki yapılan hastalar dahil edildi. acil servise başvuran ve PTE ön tanısı ile bilgisayarlı tomografi tetkiki istenen hastalarda, tetkik öncesinde doldurulması istenen formlar geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 352 hastanın yaş ortalaması 55 ± 17 yıl, 189'u (%53.7) kadın, 163'ü (%46.3) erkek idi. 352 hastaya acil serviste bilgisayarlı pulmoner anjiyografi tomografisi çekildi ve çalışmamızda pulmoner tromboemboli prevalansı %11,4 (40 hasta) olarak bulundu. Hastalar PERC değerlendirildiğinde 327 (%92.9) hastada pozitif ve 25 (%7.1) hastada negatif olarak tespit edildi. PERC açısından negatif olan hastalarda PBTA'da PTE tespit edilmedi. Hastaların Wells Algoritmaları değerlendirildiğinde 149 (% 42.3) hasta düşük risk, 180 (%51.1) hasta orta risk ve 23 (%6.5) hasta yüksek risk olarak değerlendirildi. Hastaların risk skorlamasına göre PTE sayıları düşük risk

grubunda %4, orta risk grubunda %15, yüksek risk grubunda ise %30.4 olarak bulundu. Hastaların YEARS Algoritması açısından değerlendirmesinde 224 (%74.7) hastada PTE dışlanamazken, 76 (%25.3) hastada dışlanabileceği şeklinde değerlendirilmiştir. YEARS algoritmasına göre PTE dışlanan 76 hastanın 2'sinde PTE tespit edildi, PTE dışlanamayan 224 hastanın 31'inde PTE tespit edildi

Sonuç: Pulmoner tromboemboli tanısı koymak için spesifik bir test yoktur. Yapılan çalışmalarda PERC, Wells skoru, d-dimer ve YEARS skorları kullanılarak PTE tanısını konusunda bize yardımcı olmaktadır. PBTA kullanımı ise tanıyı doğrulamıza yardımcı olur. Literatürdeki çalışmalar ve bizim çalışmamızdaki sonuçlar değerlendirildiğinde PERC negatif hastaların PTE açısından güvenle dışlanabileceğini göstermiştir. Wells ve YEARS gibi skorlama sistemleri ise PTE açısından risk sınıflaması oluşturmak ve tanı koyma sürecinde güvenli şekilde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner tromboemboli, D-dimer, PERC, Wells skoru, YEARS skoru, Pulmoner Bilgisayarlı Anjiyografi

8. ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Patients Referred to the Emergency Department with Suspected Pulmonary Embolism for Computed Tomography Angiography

Introduction and Aim: Pulmonary thromboembolism (PTE) is the third most common cause of cardiovascular deaths worldwide, following myocardial infarction and stroke. In patients presenting to the emergency department with symptoms such as dyspnea, chest pain, tachypnea, and syncope, pulmonary embolism is a life-threatening condition that, if left undiagnosed, can increase mortality rates. In our study, in order to standardize the PTE diagnosis processes and to increase the awareness of appropriate test ordering, a form was prepared to be filled before the procedure in patients who applied to the Akdeniz University Hospital Emergency Department between June 2020 and April 2021 and were requested to have a computed tomography examination with a preliminary diagnosis of PTE. In this study, the data collected in these forms were evaluated retrospectively.

Material and Methods: Patients who presented to the Akdeniz University Hospital Emergency Department between June 2020 and April 2021, with a preliminary diagnosis of PTE related to their symptoms, and consequently underwent computed angiography, were included in the study. The forms to be completed prior to the computed tomography examination were retrospectively evaluated.

Results: The study included 352 patients with a mean age of 55 ± 17 years, of whom 189 (53.7%) were female and 163 (46.3%) were male. Computed pulmonary angiography was performed on all 352 patients, and the prevalence of pulmonary thromboembolism in our study was found to be 11.4% (40 patients). When evaluated using the PERC rule, 327 (92.9%) patients were identified as PERC positive, while 25 (7.1%) patients were PERC negative. No PTE was detected in patients with a negative PERC. According to the Wells algorithm, 149 (42.3%) patients were classified as low risk, 180 (51.1%) as moderate risk, and 23

(6.5%) as high risk. Based on the risk scoring, the prevalence of PTE was 4% in the low-risk group, 15% in the moderate-risk group, and 30.4% in the high-risk group. When evaluated using the YEARS algorithm, 224 (74.7%) patients were deemed unable to exclude PTE, while 76 (25.3%) were deemed able to exclude it. In the evaluation of the patients in terms of the YEARS Algorithm, it was evaluated that while PTE could not be excluded in 224 (74.7%) patients, it could be excluded in 76 (25.3%) patients. According to the YEARS algorithm, PTE was detected in 2 of 76 patients excluded, PTE was detected in 31 of 224 patients whose PTE could not be excluded.

Conclusion: There is no specific test for diagnosing pulmonary thromboembolism. Studies have shown that the use of PERC, Wells score, D-dimer, and YEARS scores can assist in the diagnosis of pulmonary thromboembolism. The use of computed tomography pulmonary angiography aids in confirming the diagnosis. Based on the studies in the literature and the results of our study, it has been shown that patients with negative PERC can safely exclude PTE. Scoring systems such as Wells and YEARS can be used to classify the risk of PTE and assist in the diagnostic process.

Keywords: Pulmonary thromboembolism, d-dimer, PERC, Wells score, YEARS score, Computed Tomography Angiography.

9. KAYNAKLAR

1. Essien EO, Rali P, Mathai SC: Pulmonary Embolism. *Med Clin North Am* 2019, 103(3):549-564.
2. Girard P, Decousus M, Laporte S, Buchmuller A, Hervé P, Lamer C et al: Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and during anticoagulant therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164(6):1033-1037.
3. Franco RF, Reitsma PH: Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet* 2001, 109(4):369-384.
4. Fedullo PF, Yung GL: Pulmonary Thromboembolic Disease. In: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 5e. edn. Edited by Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, Siegel MD. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
5. Fréchette E, Deslauriers J: Surgical anatomy of the bronchial tree and pulmonary artery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006, 18(2):77-84.
6. Kandathil A, Chamarthy M: Pulmonary vascular anatomy & anatomical variants. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* 2018, 8(3):201-207.
7. Sealy WC, Connally SR, Dalton ML: Naming the bronchopulmonary segments and the development of pulmonary surgery. *The Annals of thoracic surgery* 1993, 55(1):184-188.
8. Elliott F, Reid L: Some new facts about the pulmonary artery and its branching pattern. *Clinical radiology* 1965, 16(3):193-198.
9. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ et al: Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014, 34(11):2363-2371.
10. Wendelboe AM, Raskob GE: Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res* 2016, 118(9):1340-1347.
11. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Münzel T, Konstantinides SV et al: Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 2020, 41(4):522-529.
12. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG et al: Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007, 98(4):756-764.
13. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P et al: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2019, 41(4):543-603.
14. Arseven O, Bingöl Z, Öngen HG, Uzun O, Okumuş NG: Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu. 2021.
15. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd: Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary

- embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998, 158(6):585-593.
16. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Cañas I, Riera A, Valdés M et al: Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2009, 101(3):478-482.
 17. van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S: Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *J Thromb Haemost* 2011, 9(2):257-266.
 18. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM: Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012, 125(17):2092-2099.
 19. Anderson FA, Jr., Spencer FA: Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003, 107(23 Suppl 1):I9-16.
 20. Ishaaya E, Tapson VF: Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *F1000Res* 2020, 9.
 21. Tzoran I, Saharov G, Brenner B, Delsart D, Román P, Visoná A et al: Silent pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis in the lower limbs. *J Thromb Haemost* 2012, 10(4):564-571.
 22. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F et al: Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008, 371(9621):1343-1352.
 23. Kumar DR, Hanlin E, Glurich I, Mazza JJ, Yale SH: Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology. *Clin Med Res* 2010, 8(3-4):168-172.
 24. Blann AD: How a damaged blood vessel wall contributes to thrombosis and hypertension. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003, 33(5-6):445-448.
 25. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C: Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Tech Vasc Interv Radiol* 2017, 20(3):135-140.
 26. McIntyre KM, Sasahara AA: The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971, 28(3):288-294.
 27. Smulders YM: Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000, 48(1):23-33.
 28. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, Marques KM, Marcus JT, Postmus PE et al: Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006, 291(4):H1731-1737.
 29. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJ et al: Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008, 51(7):750-757.
 30. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P et al: Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the

- simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011, 124(24):2716-2724.
31. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH: Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* 2011, 1(3):365-376.
 32. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O *et al*: 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. *Eur J Heart Fail* 2016, 18(3):226-241.
 33. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG *et al*: Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998, 129(12):997-1005.
 34. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman MV *et al*: Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018, 39(47):4186-4195.
 35. Stein PD, Henry JW: Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997, 112(4):974-979.
 36. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H *et al*: Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162(6):2105-2108.
 37. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA: Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2015, 22(10):1127-1137.
 38. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW *et al*: Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *Jama* 2006, 295(2):172-179.
 39. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H *et al*: Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006, 144(3):165-171.
 40. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM: Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2004, 44(5):503-510.
 41. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G *et al*: Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008, 168(19):2131-2136.
 42. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM *et al*: Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008, 99(1):229-234.

43. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H et al: Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010, 8(5):957-970.
44. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS et al: VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009, 101(5):886-892.
45. Righini M, Le Gal G, Perrier A, Bounameaux H: The challenge of diagnosing pulmonary embolism in elderly patients: influence of age on commonly used diagnostic tests and strategies. *J Am Geriatr Soc* 2005, 53(6):1039-1045.
46. Sohne M, Kruip MJ, Nijkeuter M, Tick L, Kwakkel H, Halkes SJ et al: Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006, 4(5):1042-1046.
47. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J et al: Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017, 390(10091):289-297.
48. 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* 2004, 2(8):1247-1255.
49. Penaloza A, Soulié C, Moumneh T, Delmez Q, Ghuysen A, El Kouri D et al: Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Haematol* 2017, 4(12):e615-e621.
50. Freund Y, Cachanado M, Aubry A, Orsini C, Raynal PA, Féral-Pierssens AL et al: Effect of the Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria on Subsequent Thromboembolic Events Among Low-Risk Emergency Department Patients: The PROPER Randomized Clinical Trial. *Jama* 2018, 319(6):559-566.
51. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT et al: Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991, 100(3):598-603.
52. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L et al: Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159(3):864-871.
53. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM: Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med* 2003, 115(3):203-208.
54. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R et al: D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004, 140(8):589-602.

55. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL *et al*: Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004, 116(5):291-299.
56. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D *et al*: Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001, 135(2):98-107.
57. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A: Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000, 109(5):357-361.
58. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A *et al*: Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *Jama* 2014, 311(11):1117-1124.
59. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A *et al*: Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003, 123(6):1947-1952.
60. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S: Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. *Heart Lung* 2015, 44(4):327-334.
61. Kaeberich A, Seeber V, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuß G *et al*: Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2015, 45(5):1323-1331.
62. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G: Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007, 116(4):427-433.
63. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW, Jr., Haghi D *et al*: Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2012, 39(4):919-926.
64. 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* 2008, 178(4):425-430.
65. Kucher N, Goldhaber SZ: Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003, 108(18):2191-2194.
66. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF *et al*: Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010, 8(6):1235-1241.
67. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G *et al*: Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000, 101(24):2817-2822.

68. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A et al: Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2003, 21(3):180-183.
69. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M et al: Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2016, 29(9):907-913.
70. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J et al: Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002, 90(5):507-511.
71. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzyński M, Kurnicka K et al: Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014, 7(6):553-560.
72. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G: Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Bmj* 2005, 331(7511):259.
73. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, Leo M, Rubin-Smith J, Bibi S et al: Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2014, 63(1):16-24.
74. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA et al: Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983, 98(6):891-899.
75. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J: The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998, 129(12):1044-1049.
76. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A et al: A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006, 95(6):963-966.
77. Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Lamorte A, Grifoni S, Vanni S: Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2018, 13(4):567-574.
78. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN: Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 2003, 227(2):455-460.
79. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA et al: Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010, 8(8):1716-1722.
80. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD et al: Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006, 354(22):2317-2327.

81. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N et al: Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009, 36(3):505-521.
82. Waxman AD, Bajc M, Brown M, Fahey FH, Freeman LM, Haramati LB et al: Appropriate Use Criteria for Ventilation-Perfusion Imaging in Pulmonary Embolism: Summary and Excerpts. *J Nucl Med* 2017, 58(5):13n-15n.
83. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A et al: Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *Jama* 2007, 298(23):2743-2753.
84. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L: Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology* 2008, 246(3):941-946.
85. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R et al: Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost* 2012, 10(5):743-750.
86. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA et al: Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010, 152(7):434-443, w142-433.
87. Zhou M, Hu Y, Long X, Liu D, Liu L et al: Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2015, 13(9):1623-1634.
88. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, Kumar AB, Davis SJ, Fallon MJ et al: Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999, 210(2):353-359.
89. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barré O, Bruckert F, Joseph T et al: Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology* 2000, 217(2):447-455.
90. PIOPED Investigators: Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *Jama* 1990, 263(20):2753-2759.
91. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A: Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999, 210(3):689-691.
92. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA et al: Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992, 85(2):462-468.
93. Engelberger RP, Kucher N: Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 2011, 124(19):2139-2144.

94. Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, van der Heul C, Büller HR: 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* 2002, 162(14):1631-1635.
95. Stein PD, Matta F: Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012, 125(5):465-470.
96. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ: Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006, 113(4):577-582.
97. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Pacho R: Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001, 85(6):628-634.
98. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F *et al*: Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008, 100(5):943-948.
99. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M *et al*: Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011, 378(9785):41-48.
100. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F *et al*: Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010, 170(15):1383-1389.
101. Kohn CG, Mearns ES, Parker MW, Hernandez AV, Coleman CI: Prognostic accuracy of clinical prediction rules for early post-pulmonary embolism all-cause mortality: a bivariate meta-analysis. *Chest* 2015, 147(4):1043-1062.
102. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D *et al*: Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181(9):983-991.
103. Becattini C, Cohen AT, Agnelli G, Howard L, Castejón B, Trujillo-Santos J *et al*: Risk Stratification of Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism Based on Presence or Absence of Lower Extremity DVT: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2016, 149(1):192-200.
104. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J *et al*: Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014, 370(15):1402-1411.
105. 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. *Circulation* 1998, 97(19):1946-1951.
106. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD: Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med* 2017, 24(3):230-232.

107. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H: Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999, 27(3):540-544.
108. Green EM, Givertz MM: Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Curr Heart Fail Rep* 2012, 9(3):228-235.
109. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM: Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984, 60(2):132-135.
110. Manier G, Castaing Y: Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145(1):130-136.
111. Meneveau N, Guillon B, Planquette B, Piton G, Kimmoun A, Gaide-Chevronnay L *et al*: Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicentre series of 52 cases. *Eur Heart J* 2018, 39(47):4196-4204.
112. Perkins GD, Olasveengen TM, Maconochie I, Soar J, Wyllie J, Greif R *et al*: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2017 update. *Resuscitation* 2018, 123:43-50.
113. Truhlar A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GE, Alfonzo A, Bierens JJ *et al*: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2015, 95:148-201.
114. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P *et al*: Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother* 2010, 44(6):994-1002.
115. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L *et al*: The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018, 39(16):1330-1393.
116. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M *et al*: Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013, 369(9):799-808.
117. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E *et al*: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012, 366(14):1287-1297.
118. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR: Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014, 124(12):1968-1975.
119. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H *et al*: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016, 149(2):315-352.
120. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL *et al*: Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993, 341(8844):507-511.

121. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ: Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997, 80(2):184-188.
122. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F et al: Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006, 129(4):1043-1050.
123. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M et al: Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015, 36(10):605-614.
124. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M: Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol* 2013, 111(2):273-277.
125. Tafur AJ, Shamoun FE, Patel SI, Tafur D, Donna F, Murad MH: Catheter-Directed Treatment of Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Modern Literature. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017, 23(7):821-829.
126. Kaymaz C, Akbal OY, Tanboga IH, Hakgor A, Yilmaz F, Ozturk S et al: Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis in High-Risk and Intermediate-High-Risk Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2018, 16(2):179-189.
127. Bajaj NS, Kalra R, Arora P, Ather S, Guichard JL, Lancaster WJ et al: Catheter-directed treatment for acute pulmonary embolism: Systematic review and single-arm meta-analyses. *Int J Cardiol* 2016, 225:128-139.
128. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T et al: Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014, 129(4):479-486.
129. Lee T, Itagaki S, Chiang YP, Egorova NN, Adams DH, Chikwe J: Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018, 155(3):1084-1090.e1012.
130. Keeling WB, Sundt T, Leacche M, Okita Y, Binongo J, Lasajanak Y et al: Outcomes After Surgical Pulmonary Embolectomy for Acute Pulmonary Embolus: A Multi-Institutional Study. *Ann Thorac Surg* 2016, 102(5):1498-1502.
131. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S: Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med* 2011, 171(9):831-837.
132. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Büller H et al: Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011, 155(7):448-460.
133. 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* 2013, 30(9):701-706.
134. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Smithline HA, Plewa MC et al: Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *J Thromb Haemost* 2008, 6(5):772-780.

135. Kline JA, Kabrhel C: Emergency Evaluation for Pulmonary Embolism, Part 1: Clinical Factors that Increase Risk. *J Emerg Med* 2015, 48(6):771-780.
136. Kline JA, Kabrhel C: Emergency Evaluation for Pulmonary Embolism, Part 2: Diagnostic Approach. *J Emerg Med* 2015, 49(1):104-117.
137. De Monyé W, Sanson BJ, Mac Gillavry MR, Pattynama PM, Büller HR, van den Berg-Huysmans AA et al: Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165(3):345-348.
138. Kabrhel C, Van Hylckama Vlieg A, Muzikanski A, Singer A, Fermann GJ, Francis S et al: Multicenter Evaluation of the YEARS Criteria in Emergency Department Patients Evaluated for Pulmonary Embolism. *Acad Emerg Med* 2018, 25(9):987-994.
139. Wolf SJ, McCubbin TR, Nordenholz KE, Naviaux NW, Haukoos JS: Assessment of the pulmonary embolism rule-out criteria rule for evaluation of suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2008, 26(2):181-185.
140. Righini M, Le Gal G, Perrier A, Bounameaux H: More on: clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005, 3(1):188-189; author reply 190-181.
141. Penaloza A, Verschuren F, Dambrine S, Zech F, Thys F, Roy PM: Performance of the Pulmonary Embolism Rule-out Criteria (the PERC rule) combined with low clinical probability in high prevalence population. *Thromb Res* 2012, 129(5):e189-193.
142. Kabrhel C, Mark Courtney D, Camargo CA, Jr., Moore CL, Richman PB, Plewa MC et al: Potential impact of adjusting the threshold of the quantitative D-dimer based on pretest probability of acute pulmonary embolism. *Acad Emerg Med* 2009, 16(4):325-332.