

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

PULMONER EMBOLİDE PLAZMA LAKTAT DÜZEYİNİN
30 GÜNLÜK MORTALİTEDE PROGNOSTİK DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ali Haydar TEMEL

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Funda KARBEEK AKARCA

İZMİR-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, gerek tıbbi, gerekse diğer konulardaengin bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveri ile bize aktaran, her konuda bize yol gösteren, bilgi ve deneyimini esirgemeyip, her türlü yardımda bulunan, Doç. Dr. Murat Ersel, Doç. Dr. Güçlü Selahattin Kıyan, Yard. Doç. Dr. Funda Karbek Akarca ve Yard. Doç.Dr. Yusuf Ali Altuncı'ya,

Asistanlığım süresince güzellik, dostluk ve yardımlarını paylaştığım tüm acil tıp asistan arkadaşlarıma, uzmanlarıma ve öğretim üyesi hocalarıma,

Tezimin hazırlanması sırasında bilgi, beceri ve deneyimlerini benimle paylaşan, her türlü desteğini gördüğüm tez danışmanım, Yard. Doç. Dr. Funda Karbek Akarca'ya, Prof. Dr. Feza BACAKOĞLU' na,

Tez yazımının her aşamasında yanımda olan tüm dostlarıma, Barış'a, Gamze'ye İnci'ye, Selin'e, Demet'e, Özgür ve Hür'e,

Asistanlık eğitimim boyunca hep birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım ve ayrıca yaşamımda ayrı yerleri olan tüm çalışma arkadaşlarıma,

İnsanlığın ilerici ve aydınlanmacı birikimine katkıda bulunan, tüm bilim emekçilerine,

Eğitim hayatım boyunca hep yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen Şahin TEMEL'e Teşekkürü borç biliyorum.

Dr. Ali Haydar TEMEL

İÇİNDEKİLER

ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	72
4. METODOLOJİ –BULGULAR	75
5. TARTIŞMA	95
6. KISITLILIKLAR.....	104
7. SONUÇLAR	105
8. KAYNAKLAR.....	106

KISALTMALAR DİZİNİ

PTE	:	Pulmoner Tromboemboli
PE	:	Pulmoner Emboli
DVT	:	Derin Ven Trombozu
USG	:	Ultrasonografi
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
MR	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
V/Q	:	Ventilasyon Perfüzyon
PESI	:	Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi
KPR	:	Kardiyopulmoner Resusitasyon
HsTnT	:	High Sensitive Troponin T
VTE	:	Venöz Tromboemboli
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
PIOPED	:	Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis,
ICOPER	:	International Cooperative Pulmonary Embolism Registry,
FXa	:	Faktör 10a
Ca ²⁺	:	Kalsiyum
Pro C	:	Protein C
Pro S	:	Protein S
AT III	:	Antitrombin 3
TPA	:	Doku Plazminojen Aktivatörü
CRP	:	C Reaktif Protein
GIS	:	Gastrointestinal Sistem
OKS	:	Oral Kontraseptif İlaçlar
HRT	:	Hormon Replasman Tedavisi
VKI	:	Vücut Kitle İndeksi

KAH	:	Koroner Arter Hastalığı
MI	:	Miyokard İnfarktüsü
KKY	:	Konjestif Kalp Yetmezliği
EF	:	Ejeksiyon Fraksiyonu
AKG	:	Arter Kan Gazı
FM	:	Fizik Muayene
EKG	:	Elektrokardiyografi
EKO	:	Ekokardiyografi
RVD	:	Sağ Ventrikül Yetmezliği
SKB	:	Sistolik Kan Basıncı
OKB	:	Ortalama kan basıncı
ELISA	:	Enzim İlişkili Immunosorbant Tahlili
UFH	:	Fraksiyone Olmayan Heparin
DMAH	:	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
IV	:	Intravenöz Yol
SC	:	Subkutanöz Yol
AF	:	Atriyal Fibrilasyon
INR	:	Internationalized Ratio
HIT	:	Heparin Induced Trombositopeni
HT	:	Hipertansiyon
DM	:	Diabetes Mellitus
DKB	:	Diastolik Kan Basıncı
mmHg	:	Milimetre Civa
anti-Xa	:	antifaktör Xa aktivitesi
BNP	:	Beyin Natriüretik Peptid
ÇDBT	:	Çok Detektörlü Bilgisayarlı Tomografi

KUS	:	Venöz Kompresyon Ultrasonografisi
VKA	:	Vitamini K Antagonisti
NPD	:	Negatif Prediktif Değer
NT-proBNP	:	N-terminal proBNP
PaO2	:	Arteriyel Oksijen Basıncı
PPD	:	Pozitif Prediktif Değer
rtPA	:	Rekombinan Doku Plazminojen Aktivatörü
TDBT	:	Tek Detektörlü Bilgisayarlı Tomografi
V/Q sintigrafisi	:	Ventilasyon- Perfüzyon Sintigrafisi
VCI	:	Vena Cava Inferior
VTE	:	Venöz Tromboemboli

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Pulmoner embolide fizyopatoloji

Şekil 2. Şok veya hipotansiyonun eşlik ettiği PTE şüphesi.

Şekil 3. Şok veya hipotansiyonun eşlik etmediği PTE şüphesi:

Şekil 4. PTE’de tedavi yaklaşımı.

Şekil 5. Tüm hastaların sınıf, laktat ve 30 günlük mortalite açısından dağılımı

Şekil 6. 30 günlük mortaliteyi, laktat ile belirlemek için yapılan ROC eğrisi:

Şekil 7. Pulmoner Emboli hastalarında laktat ile prognoz ilişkisi.

Şekil 8. ROC Eğrisi analizleri; PESI, Laktat, Troponin T.

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1.** Venöz tromboemboliye zemin hazırlayan etkenler.
- Tablo 2** Edinsel ve kalıtsal risk faktörleri.
- Tablo 3.** Cerrahi girişim türlerine göre DVT ve ölüme yol açan PTE görülme riski.
- Tablo 4.** Ülkemizde kalıtsal risk faktörleri sağlıklı ve hasta bireylerde oranları.
- Tablo 5.** PE şüphesi taşıyan hastalarda, kesin tanıya göre, belirti ve bulguların prevalansı. (88)
- Tablo 6.** PE’de risk sınıflandırması için kullanılan risk belirteçleri (87).
- Tablo 7.** Well’s klinik olasılık skorlaması.
- Tablo 8.** Modifiye Geneva skorlaması
- Tablo 9.** PTE’li hastalarda görülebilecek EKG bulguları (91).
- Tablo 10.** Sonlanım çalışmalarına göre, akut PE’nin dışlanmasında çeşitli D-dimer testlerinin tanısal verimi.
- Tablo 10.** Önceden bilinen kalp-solunum sistemi hastalığı olan ya da olmayan alt gruplarda, akut PE varlığını düşündüren üç grup ekokardiyografi bulgusunun tanısal değeri.
- Tablo 11.** PE Ekartasyon Kriterleri.
- Tablo 12.** Şok ve hipotansiyon olmayan hastalarda (yüksek riskli olmayan PE) klinik olasılığa göre PE tanısına yönelik, geçerliliği sınanmış tanı ölçütleri:
- Tablo 14.** Tanı için öneriler
- Tablo 14.** Tanı için öneriler (devamı)
- Tablo 15.** Onaylanmış tanı kriterleri (non invaziv testlere dayalı): Şok ve hipotansiyonu olmayan hastalarda klinik olasılıklar.
- Tablo 16.** RV işlev bozukluğunu düşündüren ekokardiyografi bulguları.
- Tablo 17.** PESI (Pulmoner embolizm şiddet indeksi) Orijinal ve basitleştirilmiş
- Tablo 18.** Tavsiyeler; prognostik değerlendirme
- Tablo 19.** PE hastalarında erken mortalite riskine göre sınıflandırma.
- Tablo 20.** Düşük molekül ağırlıklı heparin ve pentasakarit (fondaparinux).
- Tablo 19.** Vücut ağırlığına göre unfraksiyone heparin uygulaması
- Tablo 20.** Fraksiyone olmamış heparin (UFH) ile antikoagülan tedavi
- Tablo 21** Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları (249) .
- Tablo 22.** Pulmoner Tromboembolide Trombolitik Tedavi

- Tablo 23.** Erken taburcu veya ayaktan tedavi edilen PE hastalarında üç aylık klinik sonuçları.
- Tablo 24.** Akut faz tedavi önerileri.
- Tablo 25.** Akut faz tedavi önerileri. Şok veya hipotansiyon olmadan PE.
- Tablo 26.** Acil serviste PE ön tanısı ile toraks anjio BT çekilen hastaların başvuru şikayetleri.
- Tablo27.** Hastaların özgeçmiş özellikleri ve görülme oranları
- Tablo 28.** Hastaların vital bulgulara göre sınıflandırılması.
- Tablo 29.** PE tanılı olguların vital bulgulara göre sınıflandırılması
- Tablo 30.** PTE tanısı alan hastaların fizik muayene bulguları ve oranları.
- Tablo 31.** Pulmoner emboli ön tanısı ile değerlendirilen olguların test öncesi olasılık değerlerinin Wells klinik skorlaması.
- Tablo 32.** Pulmoner emboli ön tanısı değerlendirilen olguların test öncesi olasılık değerlerinin modifiye Wells klinik skorlaması:
- Tablo 33.** PERC skorları
- Tablo 34.** Pulmoner Emboli Ciddiyet Skorlamaları (PTE Tanısı konanlarda.)
- Tablo 35.** Tüm hastaların Elektrokardiyografi bulguları
- Tablo 36.** Hastaların biyokimyasal, hemogram ve pıhtılaşma faktör seviyeleri
- Tablo 37.** EKO incelemesinde sağ ventrikül distonksiyon bulguları.
- Tablo 38.** EKO incelemesinde sağ ventrikül dilatasyon bulguları. ($RV/LV \geq 0.9$)
- Tablo 39.** Hastaların yapılan EKO'larında sağ ventrikül dilatasyon bulguları.(septum paradoksal hareketi veya D bulgusu)
- Tablo 40.** Hastaların yapılan EKO larında sağ ventrikül dilatasyon bulguları.(sağ yapı hipokinezi)
- Tablo 41.** Hastaların yapılan EKO larında triküspit yetmezliği.
- Tablo 42.** Hastaların yapılan EKO bulguları IVC(inferior vena cava) kollaps durumu.
- Tablo 43.** Hastaların yapılan EKO'larında. IVC(inferior vena cava) indeksi.
- Tablo 44.** Hastaların DVT açısından yapılan komresyon USG bulguları.
- Tablo 45.** Tüm hastaların çekilen toraks anjio BT bulgularının dağılımı.
- Tablo 46.** Toraks anjio BT 'de PTE düzey dağılımı.
- Tablo 47.** Hastaların çekilen toraks anjio BT lerinde RV dilatasyon bulguları.
- Tablo 48.** PTE'de sosyodemografik ve klinik verilerin mortalite üzerindeki etkisi:
- Tablo 49.** PTE'de AKG laktat ile mortalite ilişkisi.
- Tablo 50.** EKO'da sağ ventrikül dilatasyon bulguları ile mortalite arasındaki ilişki.

Tablo 51. PTE’de laboratuvar verileri mortalite ilişkisi.

Tablo 52. Hastaların 30 günlük mortalite ile kullanılan skorların değerlendirilmesi.

Tablo 53. PE saptanan olguların acil servis ve takip tedavi izlemleri.

Tablo 54. Hastaların 30 günlük takipleri sonucunda laktat değerleri değerlendirilmesi:

Tablo 55. Pulmoner Emboli Ciddiyet indeksi sınıflaması ve laboratuvar bulgularının ilişkisi:

Tablo 56. Hastaların 30 günlük takipleri sonucunda laktat değerleri değerlendirildiğinde.

ÖZET

PULMONER EMBOLİDE PLAZMA LAKTAT SEVİYESİNİN 30 GÜNLÜK MORTALİTEDE PROGNOSTİK DEĞERİ

TEMEL, Ali Haydar

Tıpta Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp A.D.

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Funda Karbek Akarca

Özet

Giriş ve Amaç: PTE saptanan hastalarda erken dönem risk sınıflaması yapılarak, prognoz ve tedavi protokolleri belirlenmektedir. Başvuru sırasında özellikle normotansif olan hastaların prognozları, klinik takip ile birlikte uygulanacak tedavinin etkinliğine bağlıdır. PTE saptanan hastalarda artmış laktat değerleri hastane içi ve 30 günlük ölümlerle ilişkili bulunmuştur (1). Amacımız acil servise PTE tanısı ile takip edilen hastaların plazma laktat düzeylerinin 30 günlük mortalite ile ilişkisini ve erken dönem risk sınıflandırmasında kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif kesitsel olarak tasarlanan bu çalışma 01 Şubat 2014 – 01 Ağustos 2014 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisinde yapıldı. Acil servise nefes darlığı, göğüs ağrısı ve buna benzer şikayetler ile başvuran hastalardan pulmoner emboli ön tanısı ile toraks anjio BT çekilenler çalışmaya alındı. Hastaların Risk faktörleri, vital bulguları, Laktat (geliş, 6 ve 12. saatte) düzeyleri, kardiyak belirteçleri, toraks BT anjiyografi görüntüleri, ekokardiyografik görüntülemeleri incelendi. Derin ven trombozuna yönelik, tüm hastalara alt ekstremitte venöz KUS yapıldı. Hastalar, hastane yatışları ve taburculukları sonrası da takip edildi ve 30 günlük sağ kalım oranları incelendi.

Bulgular: PTE ön tanısı ile toraks anjio BT çekilen 236 hastadan pulmoner emboli tanısı konulan 88 hasta çalışmaya alındı. Olguların, 45'inin (% 51.1) kadın hastaların oluşturduğu, ortalama yaşı ise 68.1 ± 1.12 (21-100 yaş arası) olarak saptandı. Laktat seviyesi 2 mmol/L'un altında olan 64 olgudan 15'i (% 23.4), laktat seviyesi 2 mmol/L'un

üstünde olan 24 olgundan 12'si (% 50) ölmüştür. “Cut-off” değeri 2 mmol/L olarak alındığında % 44.4 duyarlılık, % 80.3 özgüllük göstermiştir. Bununla birlikte pozitif prediktif değeri % 50, negatif prediktif değeri % 76 bulunmuştur. Plazma laktat seviyesinin yükselmesiyle birlikte, 30 günlük mortalite de progresif bir artış gözlemlendi. Hastaların 0. saat, 6. saat ve 12. saat laktat değerleri takip edildiğinde; eğer laktat düzeyi progresyon gösteriyorsa mortalitenin arttığı tespit edildi.

Tartışma ve Sonuç: Acil serviste PE tanısı konan hastalar da yüksek plazma laktat düzeylerinin kısa dönem mortalite ile ilişkisi vardır. Troponin yakın dönem prognoz öngörüsü için yüksek sensitiviteye sahip bir bulgudur. Laktat ile birlikte kombine kullanımı daha etkili bir prognoz göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: pulmoner Emboli, plazma Laktat düzeyi, mortalite

ABSTRACT

PROGNOSTIC VALUE OF PLASMA LACTATE LEVELS IN PULMONARY EMBOLISM PATIENTS

TEMEL, Ali Haydar

Thesis for Specialization in Medicine, Ege University, Faculty of Medicine,
Academic Emergency Department

Thesis Advisor: Assoc. Prof. Dr. Funda Karbek Akarca

Abstract

Background and Purpose: An early risk assessment tool is used to determine prognosis and treatment protocol in patients with PTE diagnosis. The prognosis of normotensive PTE patients depends on the efficiency of the treatment and clinical follow-up. Elevated lactate levels are correlated with 30-day mortality in PTE patients. Our purpose is to evaluate the relation between plasma lactate levels and 30 day mortality in patients diagnosed in the emergency service and to evaluate the availability of application of these risk factors for early risk classification.

Materials and Method: This study that was designed as a prospective cross sectional research and held in Ege University Medicine Faculty Emergency Service between 01 February 2014 and 01 August 2014. Patients complaining of shortness of breath, chest pains, etc. and who have done thorax CT angiography scanning for PE differential diagnosis were included in the study. The Risk factors, vital findings, blood lactate levels (admittance, 6th and 12th hours), cardiac markers, thorax CT angiography images, echocardiographic screenings of the patients were examined. Lower extremities venous doppler USG examination was used for deep vein thrombosis diagnosis. The patients were monitored after discharge and 30 day follow up was used to report mortality.

Findings: 236 patients had thorax CT angiography scanning for PE differential diagnosis and 88 patients with pulmonary embolism diagnosis were included in the study. 45 (51.1%) patients were female and average age was 68.1± 1.12 (between ages 21-100). 64 patients had lactate levels below 2 mmol/L and 15 of them died (23.4%). 24 cases had blood lactate levels higher than 2 mmol/L and 12 of them died (50%). When

the 'cut-off' blood lactate level is selected as 2 mmol/L, sensitivity was 44.4% and specificity was 80.3%. However, the positive predictive value was found %50 and the negative predictive value was %76. It was observed that plasma lactate levels were correlated with 30 day mortality. Blood lactate levels at 0th, 6th and 12th hour showed that, mortality increased if the lactate level was showing progression.

Discussion and Conclusion: Among patients diagnosed with PE at emergency department, the high lactate levels were correlated with short term mortality. Blood troponin levels showed high sensitivity for short term prognosis in PE diagnosed patients and could have more prognostic value with blood lactate level measurement.

Keywords: pulmonary embolism, plasma lactate level, mortality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner Emboli; genellikle derin baldır venlerinden kaynaklanan trombüslerin (pulmoner tromboemboli) veya diğer büyük venlerden trombüs dışı maddelerin (hava, yağ, tümör hücresi, amniyotik sıvı, septik materyal) embolizasyonu sonucu ortaya çıkan pulmoner arteriyel sistemin değişik derece ve lokalizasyondaki tıkanıcı hastalığıdır. Pulmoner damar yatağında tıkanıklık % 90'nın üzerinde bir sıklıkla derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonu olarak derin bacak venlerinden kopan trombüs veya trombüs parçasına bağlı gelişmektedir.

PTE için risk faktörleri geniş bir spektruma sahiptir. Bunların içinde; artmış yaş, total vücut immobilitesi, 48-72 saatten uzun yatak istirahati, geçirilmiş cerrahi operasyon, trombofiliye sebep olan malignite, gebelik, eksojen-östrojen kullanımı, nefrotik sendrom, antifosfolipid sendromları, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve homosistein artışı gibi durumlar, obezite ($BMI > 35\text{kg/m}^2$), kalıcı kateter kullanımı, kalp yetmezliği, sigara kullanımı, uzun süreli seyahat ve geçirilmiş serebrovasküler olay sayılabilir.

PTE tanısını koymada yalnızca öykü ve fizik muayenenin yetersiz olması nedeniyle; pek çok yardımcı tanısal test kullanılmaktadır. Bunlar; arteriyel kan gazı, D-dimer, akciğer grafisi, alt ekstremité venöz doppler ultrasonografi (USG), ventilasyon perfüzyon (V/Q), akciğer sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi (BT), pulmoner anjiyografisi, manyetik rezonans (MR) anjiyografisi ve pulmoner arteriyografidir (2).

Kardiyak troponin değerleri ise miyokard hücre hasarını göstermesi açısından yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip olmakla birlikte akut koroner sendrom, miyokardit, PTE, akut kalp yetmezliği, septik şok ve tedavi edici kardiyak girişimlerden sonra yükselmektedir. PTE hastalarında, troponin yükselmesi ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu ve hipoperfüzyon nedeni ile azalmış koroner kan akımına ve sağ ventriküldeki akut dilatasyon sonucu görülen hücre hasarına bağlanmıştır (3).

Laboratuvar belirteçlerinin yanı sıra klinik tahmin kurallarının, PTE olan hastalarda prognoz değerlendirmesi açısından yararı vardır. Pulmoner Tromboemboli ciddiyet indeksi (PESI), birçok çalışmada hastaların prognozlarının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Her bir kriter için farklı bir puanlama yapılmakta; alınan puana göre hastanın karşılaşılabileceği olumsuz sonlanım ve 30 günlük mortalitesi üzerinde sınıflama yapılabilmektedir. Bu olumsuz sonlanım içinde kardiyopulmoner resusitasyon (KPR), mekanik ventilasyon

ihtiyacı, izlem sürecinde yapılan trombolitik uygulanması, cerrahi embolektomi yapılması, kardiyojenik şok gelişmesi, rekürren PTE gözlenmesi, sağ ventrikül hipertansiyonu, kateter gerekliliği ve inotrop desteği uygulanması gösterilebilir (4).

PTE saptanan hastalarda erken dönem risk sınıflaması yapılarak kişi bazında prognoz ve tedavi protokolleri belirlenmektedir. Başvuru sırasında özellikle normotansif olan hastaların prognozları, klinik takip ile birlikte uygulanacak tedavinin etkinliğine bağlıdır. PTE saptanan hastalarda artmış laktat değerleri hastane içi ve 30 günlük ölümlerle ilişkilidir. Plazma laktat seviyesi arter kan gazı örneğinde ölçülen kolay ve hızlı uygulanan bir tetkik olup, doku oksijen ihtiyacının ağırlığını gösteren bir belirteçtir ve normal kan basıncı varlığında bile doku hipoperfüzyonunu yansıtır (1). İstirahat halindeki laktat değeri, düşük oksidatif kapasitenin belirtecidir. Oksidatif kapasite azaldığında, glikoliz yolu devreye girdiğinden laktat seviyesi artmaktadır (5). Önceki çalışmalarda yüksek laktat seviyesinin artmış kalp yetmezliği riski ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6). Sepsis gibi kritik durumlarda hemodinamik bozukluk gelişmeden önce plazma laktat konsantrasyonu yükselir ve komplikasyon gelişme riski olan hastaların tanımlanmasında iyi bir prognostik belirteç olduğu düşünülmektedir (7). Yapılan prospektif bir çalışmada, akut pulmoner emboli tanısı olan hastalarda laktat seviyesinin 2mmol/L'den yüksek olması yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (8).

Bu çalışmada Acil Serviste PTE tanısı alan 18 yaş üstü hastalarda geliş, 6. ve 12. saat arteriyel kan gazı örneklerinde ki laktat düzeyi ile 30 günlük mortalite açısından tahmin gücünün değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

1.1 HİPOTEZLER

- Yüksek plazma laktat düzeyleri PTE'de mortalite ile ilişkilidir
- PTE' de vital bulgular (şok ve hipotansiyon) mortalite ile ilişkilidir.
- PTE' de sağ ventrikül disfonksiyonu, kardiyak yaralanma belirteçlerin varlığı mortalite ile ilişkilidir.
- PESI risk sınıflandırması PTE'de mortalite ile ilişkilidir.
- Wells klinik skorlaması, test öncesi olasılığının değerlendirilmesinde güvenilir bir sınıflandırmadır.
- KUS ile değerlendirilerek DVT tanısı alan olguların, PE olma olasılığı yüksektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.EPİDEMİYOLOJİ

Venöz tromboemboli (VTE), derin ven trombozunu (DVT) ve pulmoner emboliyi (PE) kapsar. Üçüncü en sık kardiyovasküler hastalıktır ve yıllık insidansı 100-200/ 100 000 dir. (9). VTE akut dönemde öldürücü olabilir ya da kronik hastalık ve sakatlığa yol açabilir. Ama çoğu zaman önlenabilir bir hastalıktır (10).

PTE sıklığının günümüzde tam olarak tespit edilmesinde belirli güçlükler vardır. Bildirimler birçok merkezde ve ülkede tam olarak yapılmamaktadır.

Tanısı güç bir hastalık olan PTE'nin ayırıcı tanı listesi geniş ve sık görülen hastalıklardan oluşmaktadır. Hastaneye henüz başvurmamış kişilerdeki mevcudiyeti tespit edilememektedir. Yapılan bir çalışmada doğal ani ölümlerde PTE'nin payı % 1.5 olarak bildirilmiştir (11). Birçok hastada asemptomatik PTE olabileceğini gösteren veriler mevcuttur. Asemptomatik PTE'lilerin laboratuvar ve otopsi analizleri yeterince yapılamadığından gerçek insidansın tespiti mümkün olamamaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre VTE'nin ortalama yıllık insidansı yaklaşık 1/1000 olup, yaşla birlikte artar ve 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre yaklaşık on katına yükselir (12). VTE'nin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve insidansın erkeklerde daha yüksek olduğuna dair bulgular mevcuttur, (13). 40 yaş üzerinde her 10 yılda VTE insidansı ikiye katlanmaktadır. Son yıllarda dinamik BT'nin tanıda kullanımının artması ile birlikte PTE insidansı artmış, erken tanı ve tedavi olanağı ile PTE mortalitesi azalmıştır. PE prevalansı, 1979-1999 yılları arasında toplanan verilere göre % 0.4' tür. Yılda, 100 000 kişide 40-53 kişiye PE tanısı konmasına karşılık, ABD'de yıllık insidansın 600 000 olgu olduğu tahmin edilmektedir (14).

1997'de ABD'nin Pensilvanya eyaletinde yapılan bir çalışmada PTE insidansı % 0.047 bulunurken, 2001 yılında % 0.063'e yükselmiştir. PTE insidansında yıllık % 0,004 artış bulunmuştur. Bu artış dinamik BT'nin kullanımının artışı ile açıklanmıştır (15). Yıllık yeni olgu sayısı; Fransa için 100.000, İngiltere için 65.000 ve İtalya için 60.000 olarak bildirilmiştir (16).

Brotanya'da (Fransa) yaşayan 342 000 kişiyi içeren topluma dayalı, daha yakın zamanlı bir çalışmada, VTE ve PE insidansları sırasıyla 18.3 ve 60/10 000/yıl olarak belirlenmiştir. Ancak otopsi verileri bulunmamaktadır (17). Bu nedenle, özgül olmayan klinik tablo göz önüne alındığında, PE'nin gerçek insidansının değerlendirilmesi güçtür.

Yaşla insidansı artar (18). Ülkemizdeki sıklığı ise yeterli ve düzenli veri bulunmadığı için hesaplanamamaktadır Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık % 25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite % 2-8'e düşer (19, 20). Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile ilişkilidir (20,21).

VTE olgularının % 5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülür (22, 23). Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır (24). Kanser ve kalıtsal trombofili hastalarında nüks oranları daha yüksektir (25, 26, 27). Antikoagülan tedavi tamamlandıktan sonra kontrollerde D-dimer seviyeleri yüksek seyreden hastalarda nüks oranı yüksek bulunmuştur (28, 29).

Proksimal DVT'si bulunan hastaların % 50'sinde PE mevcuttur. PE hastalarının % 70'inde ise bacaklarda DVT saptanır. Yineleyen PE atakları PE sonrası % 60, DVT den sonra % 20 oranındadır (18).

2.1. RİSK FAKTÖRLERİ

PE, tanımlanabilir zemin hazırlayan herhangi bir etken olmaksızın da ortaya çıkabilir; ancak bu etkenlerden biri ya da daha fazlası genellikle belirlenebilir (ikincil PE). İdiyopatik ya da PE görülen hastaların oranı, Uluslararası Eşgüdümlü Pulmoner Emboli Kayıt Sistemi'nde(International Cooperative Pulmonary Embolism Registry: ICOPER) % 20 olarak bildirilmiştir (30).

Günümüzde, VTE'nin hastayla ve koşullarla ilgili risk faktörleri arasındaki etkileşimin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (31, 32). Hastayla ilgili zemin hazırlayan etkenler genellikle kalıcıyken, koşullarla ilgili zemin hazırlayan etkenler sıklıkla geçicidir (Tablo 1) (33). Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; "1- Damar endotel hasarı, 2- Hiperkoagülabilité, 3- Staz" olarak, 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır. VTE olgularının % 75'inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır (34). Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda gizli kanser ve trombofili olasılığı daha yüksektir (35, 36). Edinsel ve kalıtsal risk faktörleri Tablo 2'de gösterilmiştir (37) .

VTE insidansı yaşla birlikte artar ve bu hem idiyopatik hem de ikincil PE için geçerlidir (38, 39). Akut PE'li hastalarda yaş ortalaması 62'dir; hastaların yaklaşık % 65'i 60 yaş ya da üzerindedir. Elli yaşından genç olanlarla karşılaştırıldığında, 80 yaşın üzerinde olan hastalarda gözlenen oranlar sekiz kat yüksektir (40).

Major cerrahi girişim tromboz için başlıca risk faktörüdür. Ortopedik, nöroşirurjik, jinekolojik ve ürolojik cerrahi sonrası VTE riski yüksektir. Son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim VTE riskini 6-22 kat artırır (41). Major travmatik yaralanmalar (kafa, vertebra, pelvis) yüksek VTE riski taşır. Bu risk Virchow triadının üç komponenti ile ilişkilidir (42). Cerrahi işlem venöz staza neden olarak inflamasyon koagülasyon aksının aktive olmasına yol açar. Bu durum da post operatif iyileşme döneminde VTE riski artar (18).

Tablo 1. Venöz tromboemboliye zemin hazırlayan etkenler.

Zemin hazırlayan etken	Hasta ile ilişkili	Koşullarla ilişkili
Güçlü zemin hazırlayan etkenler (olasılık oranı > 10)		
Kırık (kalça ya da bacak)		+
Kalça ya da diz eklemi replasman		+
Majör genel cerrahi		+
Majör travma		+
Omurilik hasarı		+
Orta düzeyde zemin hazırlayan etkenler (olasılık oranı 2-9)		
Artroskopik diz cerrahisi		+
Santral venöz kateter		+
Kemoterapi		+
Kronik kalp ya da solunum yetersizliği	+	
Hormon yerine koyma tedavisi	+	
Malignite	+	
Oral kontraseptif tedavisi	+	
Paralitik inme	+	
Gebelik/doğum sonrası		+
Önceki VTE	+	
Trombofili	+	
Zayıf zemin hazırlayan etkenler (risk oranı < 2)		
Yatak istirahati > 3 gün		+
Oturmaya bağlı hareketsizlik (uzun süren araba ya da uçak yolculuğu)		+
İleri yaş	+	
Laparoskopik cerrahi (örneğin kolesistektomi)		+
Obezite	+	
Gebelik/doğum öncesi	+	
Varisler	+	

Tablo 2 Edinsel ve kalıtsal risk faktörleri.

Kalıtsal Risk Faktörleri	Edinsel Risk Faktörleri
Koagülasyon inhibitörlerinin defekti:	İleri yaş
Antitrombin III eksikliği	Nefrotik sendrom
Protein C ve S eksikliği	Obezite
	Uzun süreli seyahat
VTE ile ilişkili genetik varyantlar:	Major cerrahi (pelvik, abdominal)
Faktör V Leiden mutasyonu	İmmobilizasyon
Protrombin G20210A mutasyonu	Kanser
	Konjestif kalp yetmezliği
Diğer:	Miyokard infarktüsü (MI)
Hiperhomosisteinemi	İnme, Kemoterapi, Travma
Faktör VIII artışı	Oral Kontraseptif (OKS) kullanımı
Konjenital dis fibrinojenemi	Hormon Replasman Tedavisi (HRT)
Antikardiyolipin antikorları	Santral venöz kateter
Plazminojen eksikliği	Spinal kord yaralanması
Faktör VII eksikliği	Polisitemi vera
Faktör IX artışı	Gebelik/Lohusalık

Tablo 3. Cerrahi girişim türlerine göre DVT ve ölüme yol açan PTE görülme riski.

Cerrahi girişim türü	DVT riski (%)	Ölüme yol açan PTE riski (%)
Kalça kırığı	25-35	2-4
Kalça replasmanı	20-30	2-4
Diz replasmanı	20-30	2-4
Abdominal-pelvik kanser cerrahisi	20	0,5-1
Kanser dışı abdominal cerrahi	5-7	0.5
Koroner arter by-pass cerrahisi	5-7	0.5

Kısa süreli (bir hafta) immobilizasyon bile VTE riskini artırır (25). Cerrahinin immobilizasyona yol açarak emboli riskini artırdığı iyi bilinmesine karşılık, dahili hastalıklarda ki risk çoğunlukla ihmal edilmektedir. Cerrahi servislerinde yatan hastaların % 40'ında, dahili servislerde yatan hastaların % 20'sinde VTE gelişmektedir. Hastanedeki ölümlerin % 10'unun sebebi PTE'dir (27).

Paralizi, yatak istirahati ve uzamış uçak yolculuğu da VTE riskini arttıran diğer immobilizasyon nedenleridir. Uzun süreli uçak yolculuğu, uçuş mesafesi ile bağlantılı olarak, VTE riskini 1.5-3 kat arttırabilir. Sekiz saati geçen uçuşlarda ya da 5000 milden uzun mesafelerde VTE riski daha yüksektir. Ancak gerçekte uçak yolculuğuna bağlı VTE insidansı çok düşüktür (1.5-2.57 vaka/1milyon yolcu) (43). Sıkışık pozisyonda dört saat ten uzun süren yolculukların VTE riskini arttırdığına dair bulgular olmakla birlikte (44), halen bu konu tam aydınlatılamamıştır (45, 46). İnme geçiren hastalarda DVT riski % 30-80 bulunmuştur. PTE riski ise % 10 kadardır (47). VTE oranı miyokard infarktüsü geçiren hastalarda % 5-35, konjestif kalp yetersizliği (KKY) hastalarında % 9-21 arasındadır (48, 49, 50). Ejeksiyon fraksiyonu düştükçe emboli riski artmaktadır (51). KOAH hastalarında akut ataklarda % 3.3-8.9 oranında PTE saptanmıştır (52, 53). Diabetes mellitus hastalarında da pulmoner emboli riski yüksektir (33, 54).

Kanserli hastalarda VTE yaygın bir komplikasyondur. Sağlıklı popülasyonla kıyaslandığında kanserli hastalarda semptomatik VTE gelişme riski yedi kat daha yüksektir. Tanı esnasında metastatik olan kanserler VTE için daha güçlü risk faktörleridir (43). Kanserli hastalarda VTE rekürrensi daha sık görülür ve bu hastalarda VTE geçirmeyen kanserli hastalarla kıyaslandığında mortalite oranları daha yüksektir. Bütün solid ve hematolojik maligniteler VTE gelişme riskini arttırmakla birlikte, kanser tipleri arasında VTE gelişme riski farklılık gösterir. Kanserli hastalarda VTE gelişimi birçok faktöre bağlıdır. Malignitenin kendisine bağlı gelişen hemostatik sistem bozuklukları bir neden olabilirken, kemoterapi ilaçlarına, immobilizasyona, infeksiyöz komplikasyonlara, kronik santral venöz kateter infiltrasyonuna sekonder gelişen hemostaz değişiklikleri diğer nedenler arasında sayılabilir. İdiyopatik VTE tanısı olan hastaların yaklaşık % 5-10'unda takip eden 2 yıl içinde malignite tanısı konabilmektedir. Bu hastalarda kanser için agresif bir araştırma için yeterli kanıt olmamakla birlikte, son çalışmalarda sınırlı bir araştırmanın (abdominopelvik bilgisayarlı tomografi, mamografi, balgam sitolojisi) maliyet etkin olabileceği belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada hematolojik maligniteler,

akciğer kanseri ve gastrointestinal sistem (GİS) tümörlerinde PTE insidansı en yüksek bulunmuştur (43).

İdiyopatik VTE olgularının % 7-12'sinde dikkatli klinik değerlendirme, rutin kan testleri ve akciğer grafisi ile daha önce tanı konulmamış kanser tanısı konulabilir (10,25). Ancak ileri kanser araştırmasının sağkalıma katkısı gösterilmediğinden kanser tanısı yönünden tarama önerilmez (16, 25).

Santral venöz kateter ya da transvenöz pacemaker uygulanan hastalarda üst ekstremitelerde DVT veya PTE gelişme riski artmaktadır (55, 56).

Travmalı hastalarda PTE riski % 0,13-1.5 olarak hesaplanmıştır (57, 58). Bu hastalarda PTE riski genellikle 5-7. günler arasında daha yüksektir. PTE riski gebelikte beş kat artmaktadır (59). Özellikle post-partum dönemde, pre-eklampsia gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk yüksektir (60).

Oral kontraseptif kullanımı da riski arttıran diğer bir faktördür (16, 61). Postmenapozal hormon replasman tedavisi VTE riskini 2-5 kat artırır (62, 63). Risk yaşla birlikte ve obeziteyle artar. Hormon replasman tedavisinde östrojenin dozu arttıkça ve progesteron eklendikçe risk yükselir (63). Birçok OKS, östrojen ve progesteron kombinasyonu içermektedir. Östrojen dozunun azaltılması ile VTE riski azalmakla birlikte. OKS kullananlarda yıllık insidans her 10000 olguda 2-3'ten azdır. OKS kullanımının ilk yılında risk en yüksektir. OKS' lerde 3.jenerasyon progesteron (desogestrel, gestodene) içerenlerde, ikinci jenerasyon (levonorgestrel) içerenlere göre risk 2 kat daha yüksektir (64).

Hereditör trombofili VTE olgularının yaklaşık % 25-50 'sinde bulunur (21). Antifosfolipid sendromu olgularının üçte birinde DVT ve % 10'unda pulmoner emboli saptanır (65). Antitrombin III, protein C ve S eksiklikleri, homozigot faktör V Leiden mutasyonu VTE riskini artırır (25, 21). Protrombin G20210A mutasyonunun ve heterozigot faktör V Leiden mutasyonlarının da riski artırdığına dair bulgular mevcuttur (66).

Araştırılan diğer faktörlerle ilişkili sonuçlar çelişkilidir. Kalıtsal trombofili faktörlerinin toplumdaki prevalansı bölgesel farklar göstermektedir. Ülkemizde hereditör trombofili ile ilgili yapılmış olan çalışmalar da en sık rastlanan hereditör faktörün, faktör V Leiden mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının sağlıklı toplumda % 2-12,

VTE'li grupta ise % 5-35 arasında değiştiği gösterilmiştir. Ayrıca faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de VTE'de anlamlı olduğu bulunmuştur. Hiperhomosisteinemi ise sağlıklı toplumda da yüksek olması nedeniyle ülkemizde anlamlı risk faktörü olarak saptanmamıştır (67, 68). Bazı hasta gruplarında genetik risk faktörlerinin özellikle araştırılması gerekir (69, 70).

Trombofili araştırmasına Faktör V Leiden, protrombin 20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikoru varlığı incelemeleri ile başlayıp, ardından daha az sıklıkta rastlanan antitrombin III, protein C ve protein S eksikliğini araştırmak uygun bir yaklaşımdır (65).

Tromboz sonrası akut dönemde protein C, protein S ve antitrombin III düzeyleri tüketime bağlı olarak azalacağından, bu eksikliklere yönelik testler akut evre geçtikten sonra (yaklaşık 3-6 hafta) yapılmalıdır. Heparin kullananlarda antitrombin III, oral antikoagülan kullananlarda protein C ve S lmleri yapılamaz.

Faktör V Leiden ve protrombin 20210A mutasyonu araştırması her zaman yapılabilir. İleri yaşlarda VTE insidensi artar ancak, ileri yaşın bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır (22, 25).

Obezite VTE riskini 2-3 kat artırır ve kilo arttıķa VTE olasılığı artar (12, 71, 72). BMI obezite riskini değerlendirmenin bir yoludur. VTE riski, BMI 35 kg/m²'nin üstüne çıktığın da yaklaşık olarak ikiye katlanır. Bu artmış riskin nedenleri zayıf venöz akım, adipoz hücrelerde östrojenik moleküllerin oluşumu ve insülin rezistansına bağlı ikincil enflamasyondur (18).

Polisitemia Vera, esansiyal trombositoz, akut lösemi gibi hematolojik hastalıklar, farklı hücre serilerinin aşını üretimi ile kan viskozitesini arttırarak VTE'ye yatkınlık oluşturur (43). Paroksizmal noktrnel hemoglobininri'de PTE insidansı yaklaşık % 40 kadardır. Tromboza yatkınlık oluşturan mekanizma açık olmamakla birlikte kan kompleman seviyelerindeki azalmanın etiyolojide rol oynadığı düşünülmektedir (43).

Lupus antikoagülanı ve diğer antifosfolipit antikorların varlığı PTE için bağımsız risk faktörüdür. VTE'li hastaların % 5-15'inde lupus antikoagülanı pozitifdir. Lupus antikoaglanının pozitif olması VTE riskini 9 kat arttırmaktadır (43).

Nefrotik sendromlu hastalarda VTE sıklığı % 40'lara kadar yükselir. Ancak gerçekte PTE nadiren görülür. Nefrotik sendromda daha çok atipik lokalizasyonlu (serebral sinüs, arteriyel trombozis) tromboza eğilim görülür. Nadiren, tromboz nefrotik sendromun başlangıç semptomu olabilir. Bu hastalarda tromboza eğilim oluşturan mekanizma bilinmemekle birlikte, koagülasyon faktörlerinde fonksiyonel değişiklikler, fibrinolitik aktivitenin azalması ve artmış kan viskozitesi etiyolojide suçlanmaktadır (43).

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları arteriyel ve venöz tromboz riskini arttırmaktadır. Etiyolojide inflamatuvar mekanizmalar suçlanmaktadır (43).

40 yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan, tekrarlayan VTE atakları olanlarda, ailesinde VTE öyküsü saptananlarda, olağan dışı bölgelerde (üst ekstremit, batın içi venler) tromboz gelişenlerde, warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda ve neonatal tromboz öyküsü olanlarda, genetik risk faktörlerinin özellikle araştırılması gerekir (70). İlk bilinen kalıtsal trombofili faktörü, 1965' de tanımlanan AT III defektidir. Kalıtsal risk faktörlerinin en yaygını olan Faktör V Leiden mutasyonu 1993'te tanımlanmıştır, Faktör V genindeki nokta mutasyonu sonucu, aktive PC'nin antikoagülan etkinliğinde azalma ile VTE'ye eğilim oluşturur. Heterozigot taşıyıcılarda yaşam boyu VTE riski 5-10 kat, homozigotlarda ise 80 kat artmaktadır. Gebelik, postpartum dönem ve OKS kullanımı durumunda Faktör V Leiden mutasyonu önemli bir risk faktörüdür. Bir diğer kalıtsal trombofili nedeni ise protrombin gen mutasyonudur. Genel popülasyonda % 2-4 oranında görülür. Protrombinin aşırı üretimi, DVT riskini 3-4 kat artırır. Klinik pratikte Faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin gen mutasyonu en yaygın görülen kalıtsal risk faktörleridir ve kalıtsal trombofili ile ilişkili VTE'lerin yarısından fazlasında etiyolojiden sorumludurlar. Diğer sık görülen üç neden arasında antitrombin III, protein C ve protein S eksikliği sayılabilir (73).

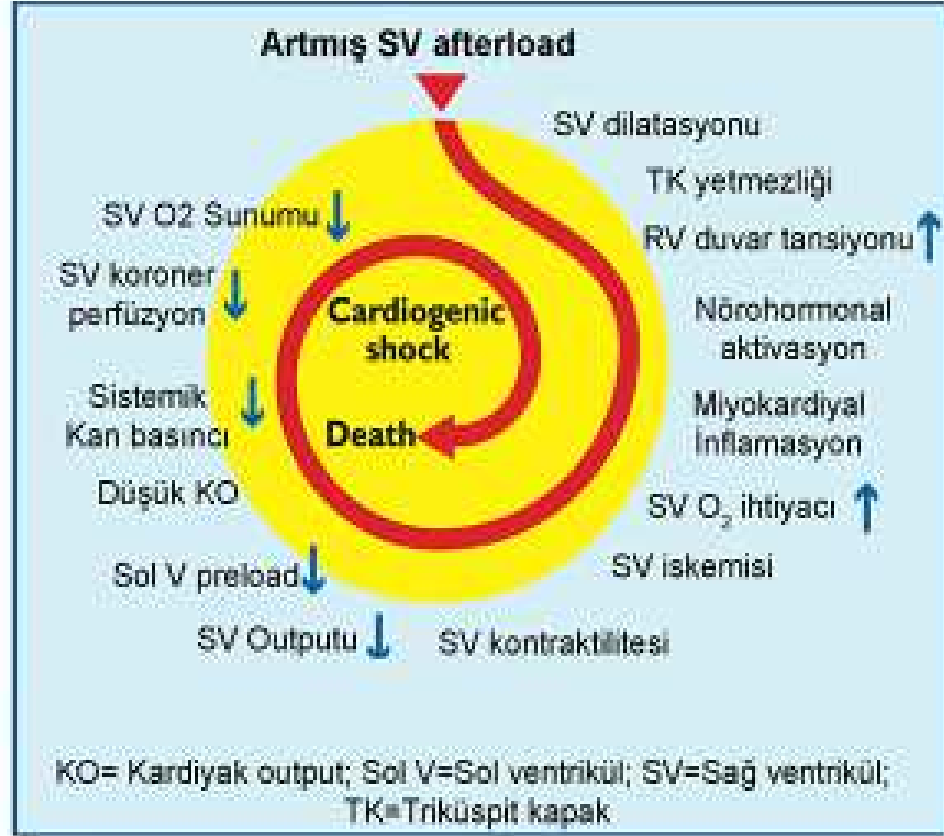
Tablo 4. Ülkemizde kalıtsal risk faktörleri sağlıklı ve hasta bireylerde oranları.

	Sağlıklı toplum (%)	DVT’li hastalar (%)	PTE’li hastalar (%)	VTE’li hastalar (%)
Faktör V leiden mutasyon (heterozigot+homozigot)	2-12	24.6-28.8	7.9-21	5.4-35
Faktör V leiden mutasyon (homozigot)	0-3	0-1.6	*	2.6-4.8
Faktör V leiden mutasyon (heterozigot)	0-8.8	22.9-28.8	*	17-30
Protrombin mutasyonu	0-4.8	6.5	0-7.7	5.7-11
Protein C eksikliği	0-2	5.4	2.5	5.8-13.5
Protein S eksikliği	0-3	5.4	3.8	3.1-13.5
Antitrombin III eksikliği	0-0.5	0	2.5	1-5.4
Artmış Faktör VIII	3-9.4	*	53.3	53.1-55
Artmış Faktör IX	4.7	*	*	*
Hiperhomosisteinemi	8.9	5.4	8.8	11.5-17.6
Kalıtsal trombofili	15.1	37.4	7.9-8.6	41.6

Ülkemizde en sık rastlanan herediter faktörün Faktör V Leiden mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının sağlıklı toplumda % 2-12, VTE’li grupta ise % 5-35 olduğu gösterilmiştir. Hiperhomosisteinemi ise sağlıklı toplumda da yüksek olması nedeni ile ülkemizde istatistiksel anlamlı risk faktörü olarak bulunmamıştır (72). Ülkemizde görülen kalıtsal risk faktörlerinin sağlıklı toplumda ve hasta gruplarında görülme sıklıkları Tablo 4’te verilmiştir (74).

2.2. FİZYOPATOLOJİ

Akut PE'nin sonuçları esas olarak hemodinamiktir ve pulmoner arter yatağının % 30-50'si tromboemboli ile tıkanıldığında aşikâr hale gelir (75). Refleks ya da hümorale pulmoner vazokonstriksiyona katkısı, deneysel PE'de gösterildiği üzere, insanlarda daha az önemlidir (76, 77). Pulmoner tromboemboli atağının temel sonuçları hemodinamiktir (78).



Şekil 1: Pulmoner embolide fizyopatoloji

Büyük ve/veya çok sayıda emboli, pulmoner damar direncini aniden art yük düzeyinde artırabilir ve sağ ventrikül (RV) bunu karşılayamaz. Genellikle elektromekanik uyumsuzluk şeklinde gelişen ani ölüm ortaya çıkabilir (79). Bunun dışında hasta, akut RV işlev bozukluğu sonucunda sistemik kalp debisini daha da fazla bozar (80). RV yetmezliğine bağlı şok ve ölümle sonuçlanabilen senkop ya da sistemik hipotansiyon ile başvurabilir.

RV yetersizliğine rağmen, akut emboli atağını atlatan hastalarda, sistemik sensörler sempatik sistemi aktive eder. İnotropik ve kronotropik uyarılma ve Frank-

Starling mekanizması, artmış pulmoner arteriyel basınç ile sonuçlanır ve bu da, istirahat halinde pulmoner akımın, sol ventrikül dolumu ve debisinin yeniden düzenlenmesine yardımcı olur. Sistemik vazokonstriksiyon ile birlikte bu kompensatuvar mekanizmalar sistemik kan basıncını stabilize edebilir (81). Bu, özellikle önemlidir; çünkü azalan aort basıncı RV koroner perfüzyonunu ve RV işlevini etkileyebilir. Buna karşılık, önceden hazırlıklı olmayan, ince duvarlı RV'nin 40 mmHg'yı aşan ortalama pulmoner basınçlar oluşturması beklenmez (75).

Tekrarlayan emboli ve/veya RV işlevinin bozulması sonucu, genellikle ilk 24-48 saat içinde hemodinamik kararlılığının ikincil bozulması da söz konusu olabilir. Bunun nedeni, tanı konmamış ya da yeterince tedavi edilmemiş VTE'de sık görülen erken tekrarlamalar olabilir (82). Bunun dışında, kompensatuvar inotropik ve kronotropik uyarılma, yeni emboli atakları olmasa bile, uzun vadede RV işlevini korumada yetersiz kalabilir. Bu, RV miyokardının oksijen gereksinimindeki artışın, azalmış RV koroner perfüzyon gradyanı ile olan birlikteliğinin potansiyel yıkıcı etkisine bağlı olabilir. Her iki unsur da, RV iskemisi ve işlev bozukluğuna katkıda bulunur ve ölümcül sonuçlanan bir kısır döngüyü başlatabilir (83). Önceden var olan kardiyovasküler hastalık, kompensatuvar mekanizmanın etkinliği üzerinde rol oynayarak, prognozu etkileyebilir (30).

PE'de solunum yetersizliği, baskın olarak hemodinamik bozuklukların bir sonucudur. Bir PE atağı sırasında ortaya çıkan hipoksiye katkı da bulunan bazı etkenler vardır (84). Düşük kalp debisi, akciğer dolaşımına giren karma venöz kanın saturasyonunun azalması ile sonuçlanır. Kılcal damar yatağında, akımın azaldığı bölgeler ve tıkanmamış damarların bulunduğu aşırı akım bölgeleri ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna yol açarak, hipoksemiye katkıda bulunur. Hastaların yaklaşık üçte birinde, açık foramen ovale aracılığıyla sağdan sola şant sonucunda, sağ ve sol atriyum arasında gelişen tersine dönmüş basınç gradyanı ağır hipoksemiye ve paradoksal embolizasyon ile inme riskinin artmasına yol açar (85).

Daha küçük ve distal emboliler, hemodinamiği etkilemese de, alveoler pulmoner kanama alanları oluşmasına yol açarak, hemoptizi, plörezi ve genellikle hafif plevral efüzyona neden olur. Bu klinik tablo "pulmoner infarkt" olarak bilinir. Gaz alışverişi üzerindeki etkisi, önceden kalp-solunum sistemi hastalığı olanlar dışında, genellikle hafiftir.

2.3.PULMONER TROMBOEMOLİDE KLİNİK

2.3.1 KLİNİK ŞÜPHE

Pulmoner tromboembolizmde (PTE) tanıya giden yol, 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 durumun başka bir hastalık ile açıklanamadığı hastalarda PTE'den kuşkulandırılmalıdır. Dispne, göğüs ağrısı, senkop, near senkop ve veya hemoptizi varlığında akla PTE gelmelidir.

Otopsi çalışmalarının sonuçlarına göre olguların çoğunda ölüm öncesinde PTE kuşkusunun olmadığı belirlenmiştir. Pulmoner embolide ana nedenin, özellikle alt ekstremitelerde derin venlerden kaynaklanan trombüslerin olmasına karşılık, DVT'ye bağlı ağrı, duyarlılık, eritem, ısı artışı, gode bırakan ödem, şişlik veya ayağın dorsofleksiyonu ile gelişen baldır ağrısı olarak tanımlanan Homan's belirtisi gibi klinik semptom ve belirtiler, olguların % 50'sinden azında bulunurlar. Bu bulgular bacak travması, selülit, obstrüktif lenfadenopati, yüzeysel ven trombozu ve postflebitik sendrom gibi başka hastalık süreçlerinde de görülebilmektedir. Pulmoner emboli olgularında dispne, takipne, taşikardi ve göğüs ağrısı gibi sık görülen semptom ve fizik muayene bulgularının yalnızca bu hastalığa özgü olmadığı bilinmelidir. Klinik bulgular, semptomsuz bir tablodan masif bir atak sonucu ani ölüme kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde yer alabilir. Travma veya yoğun bakım hastalarında klinik tanı çok daha güç ve güvenilmezdir.

Pulmoner embolide önceden kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda, ani gelişen dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Dispne ve takipneyle birlikte plöretik ağrı olguların yarıdan fazlasında bulunur. Hemoptizi olguların % 10'undan daha azında görülür.

Klinik semptom ve bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına (tek/multipl), lokalizasyonuna, infarkt gelişip gelişmemesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilir. Yaşlılarda senkop ile başvuru gençlere göre daha siktir. Buna karşılık yaşlılarda yan ağrısı ve hemoptizi daha az görülmektedir (86).

2.3.2 KLİNİK TABLOLAR

Büyük bir trombüs akciğerlere ulaştığında, ana pulmoner arter veya lobar dallarının bifurkasyonlarına yerleşir ve hemodinamik bozukluğa neden olur. Olguların yaklaşık % 25-30'unda görülen bu tabloda hastada nedeni açıklanamayan ani başlangıçlı dispne, takipne ve taşikardi atakları ön plandadır. Anksiyete ve substernal baskı hissi vardır. Olguların % 60-70'inde daha küçük trombüsler daha periferik ve küçük pulmoner arterlere ulaşarak, pariyetal plevrayı etkileyen inflamatuvar yanıtı başlatıp, plöretik göğüs ağrısına ve plevral sıvıya neden olabilirler.

Periferik tıkanmalarda infarkt gelişme olasılığı daha yüksek olup, % 10 civarındadır. Altta yatan kardiyopulmoner hastalığa ait damar problemleri infarkt gelişimini kolaylaştırır. Bu olgularda hemoptizi daha sıktır. Santral damarların tıkanmalarında dispne ve hipoksemi bulguları ön plandadır. Pulmoner damar yatağının % 50 ve daha fazlası tıkanıldığında ani başlayan dispne ile birlikte hipotansiyon ve/veya şok tablosu gelişir. Tıkanma çoğunlukla iki taraflıdır. Siyanoz, apati, oligüri, mental konfüzyon, ciddi takipne, taşikardi ve hipotansiyon (Sistolik kan basıncı < 90 mmHg) saptanır. Pulmoner 2. ses sert, sağ ventriküler S3, venöz dolgunluk, sternumun sol kenarı boyunca triküs pit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm bulunabilir.

2014 ESC PTE klavuzunda PTE'nin klinik sınıflaması hastaların 30 günlük mortalite tahminine bağlı olarak geliştirilmiş olup kabaca yüksek riskli PTE ve yüksek riskli olmayan PTE olarak 2 gruba sınıflandırılır. Masif, submasif tanımları kullanılmamaktadır ki bu tanımların kullanılmasının doğru olmadığı önceki 2008 kılavuzun da belirtilmişti. Buna göre; Yüksek Riskli PTE: Şok veya hipotansiyonun olduğu PTE'dir. Hipotansiyondan kasıt sistolik < 90 mmHg olması ya da 15 dk'dan uzun süre boyunca hastanın mevcut tansiyonundan > 40mmHg daha düşük tansiyonla seyretmesidir. Elbette bu tansiyon düşüklüğünün sebebi hipovolemi, yeni bir aritmi veya sepsis olmamalıdır, yoksa hipotansiyonu sadece PTE'ye bağlamak doğru olmayabilir. Yüksek Riskli Olmayan PTE: Şok veya hipotansiyonun olmadığı PTE'dir (87).

Tablo 5. PE şüphesi taşıyan hastalarda, kesin tanıya göre, belirti ve bulguların prevalansı. (88)

Belirtiler	PTE (+)	PTE (-)
Dispne	% 50	% 51
Plöretik göğüs ağrısı	% 39	% 28
Öksürük	%23	%23
Supsternal göğüs ağrısı	% 15	% 17
Ateş	% 10	% 10
Hemoptizi	% 8	% 4
Senkop	% 6	% 6
Tek taraflı bacak ağrısı	% 6	% 5
DVT bulgularının olması	% 24	% 18

Hastaların % 40’ında hipoksemi görülmeyebilir ki yine hastaların % 20’sinde normal alveolar-arteriyel gradiyent görülür (89). Hipokapni sıklıkla eşlik eder. Akciğer grafisi genelde anormal olmakla beraber nadiren tanıya yardımcıdır (90). EKG’de V1-4 T negatifliği, V1’de QR paterni, S1Q3T3 paterni ile inkomplet veya komplet sağ dal bloğu tanıyı destekleyici bulgulardır (91). Ancak genellikle daha ciddi PTE hastalarında EKG bulguları eşlik eder (91). Daha hafif olgularda tek bulgu sinüs taşikardisidir ki yaklaşık hastaların % 40’ında görülmektedir. Son olarak, atriyal aritmi, en sık atriyal fibrilasyon, akut PE ile ilişkili olabilir.

2.3.3 PULMONER TROMBOEMBOLİZMİN CİDDİYETİ

PE’nin ciddiyeti, akciğer içi embolilerin dağılımı, şekli ve yükünden çok, PE’ye bağlı erken mortalite riskinin bireysel tahmini olarak düşünülür. Bu nedenle, güncel kılavuzlar “masif”, “submasif” ve “masif olmayan” şeklinde yanıltıcı olabilecek terimler yerine, PE’ye bağlı erken mortalite riskinin tahmini düzeyinin kullanılmasını tavsiye etmektedir. PE’de erken ölüm (hastanedeki ya da 30 gün içindeki mortalite olarak tanımlanır) riski, risk belirteçlerinin olup olmamasına dayanarak, farklı düzeylere ayrılabilir. PE’de risk katmanlandırması için kullanılan risk belirteçleri pratik açıdan üç

gruba ayrılabilir. Klinik belirteçlerin varlığı açısından yatak başında klinik değerlendirme, yüksek riskli ve yüksek riskli olmayan PE'nin gruplandırılmasına olanak tanır (Tablo 6). Bu sınıflama, en uygun tanı stratejisi ve başlangıç tedavisi seçiminde yardımcı olduğu için, PE şüphesi taşıyan hastalarda da uygulanmalıdır. Yüksek riskli PE, özgül tanı ve tedavi stratejileri gerektiren, yaşamı tehdit eden acil bir durumdur.

Tablo 6. PE’de risk sınıflandırması için kullanılan risk belirteçleri (87).

Klinik belirteçler	Şok Hipotansiyon
RV işlev bozukluğu belirteçleri	Ekokardiyografide RV dilatasyonu, hipokinezi ya da aşırı basınç yüklenmesi BT ‘de RV dilatasyonu BNP ya da NT-proBNP yükselmesi Artmış sağ kalp basıncı
Miyokart hasarı belirteçleri	Kardiyak troponin T ya da I pozitif

Yüksek riskli olmayan PE, sağ ventrikül işlev bozukluğu ve/veya miyokart hasarı belirteçlerinin olup olmamasına göre, orta ya da düşük riskli PE olmak üzere daha da ileri düzeyde gruplandırılabilir. Orta riskli PE tanısı, sağ ventrikül işlev bozukluğu veya miyokart hasarı ile ilgili en az bir belirteç pozitif ise konur. Düşük riskli PE tanısı, sağ ventrikül işlev bozukluğu ve miyokart hasarı ile ilgili kontrol edilen bütün belirteçler negatif bulunduğunda konur. PE’ye bağlı kısa dönemdeki mortalite (< % 1) (87).

2.3.4 KLİNİK AÇIDAN OLASILIĞIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bireysel belirtilerin, bulguların ve yaygın olarak kullanılan testlerin sınırlı duyarlılığına ve özgüllüğüne rağmen, bu değişkenlerin klinisyen tarafından (92) ya da bir tahmin yöntemi aracılığıyla (93, 94) bir araya getirilmesi, PE şüphesi olan hastaların, artan PE prevalansına karşılık gelecek şekilde, klinik ya da test öncesi kategorilere ayrılmasını olanak sağlar. Bu yaklaşım, PE ile ilgili bütün tanı algoritmalarında temel

basamak haline gelmiştir. Gerçekten de, test sonrası PE olasılığı yalnızca kullanılan testin özelliklerine değil, aynı zamanda test öncesi olasılığa da bağlıdır.

Kesin klinik kararın değeri bazı büyük çalışmalarda gösterilmiştir (92, 95) ve bunlardan biri; Pulmoner Emboli Tanısı ile ilgili prospektif araştırmadır. [PIOPED] (96). Bu çalışmada, üç temel bulgu saptanmıştır:

- 1- Hastaları klinik açıdan PE'nin olasılığına göre üç kategoriye ayırma oldukça doğru bir yaklaşımdır. Artan klinik olasılığa paralel olarak PE prevalansı da artar.(düşük, % 9; orta, % 30; yüksek, % 68);
- 2- Hastaların % 90'ında klinik olasılık düşük ya da orta derecelidir.
- 3- Ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisinde aynı sonuç için, PE prevalansı test öncesi ya da klinik olasılığa göre önemli ölçüde değişir.

Kesin karara varmada temel sınırlamalar, standardizasyon eksikliği ve bunu öğretmenin imkansız olmasıdır. Bu nedenle, son birkaç yıl içinde bazı kesin klinik tahmin kuralları geliştirilmiştir. En sık kullanılan klinik tahmin kuralı, Wells ve arkadaşları (97)tarafından geliştirilmiş olan Kanada kuralıdır (Tablo 7). Bu kuralın geçerliliği, hem üç kategorili (düşük, orta ya da yüksek klinik olasılık), hem de iki kategorili (PE muhtemel ya da değil) şemalar kullanılarak, geniş ölçüde sınanmıştır (98, 99, 100). Basit ve kolay toplanabilen bilgiye dayalı olmasına karşılık, kuraldaki bir öznel maddenin ağırlığına bağlı olarak (PE'ye göre daha az muhtemel olan bir başka tanı), gözlemciler arası tekrarlana bilirliğin değişken olduğu saptanmıştır (101, 102). Gözden geçirilmiş Cenevre kuralı Avrupa'da da kullanılmaktadır (103).

Kanada kuralı basittir ve bütünüyle klinik değişkenlere dayanmaktadır; standardize edilmiştir. Ayrıca, Wells kuralına göre daha dar çerçevede olmakla birlikte, içeriden ve dışarıdan geçerliliği sınanmıştır (93). Hangi kural kullanılırsa kullanılsın, düşük olasılık kategorisindeki PE'li hastaların oranı % 10, orta olası olasılık kategorisindekilerin oranı % 30, yüksek klinik olasılık kategorisindekilerin oranı ise % 65'tir.

Tablo 7. Well's klinik olasılık skorlaması.

		Orijinal	Basit (104)
Aktif kanser		1	1
Hemoptizi		1	1
Önceden bilinen DVT veya PTE öyküsü		1,5	1
Nabız > 100/dk		1,5	1
İmmobilizasyon veya cerrahi öyküsü		1,5	1
DVT semptom ve bulgularının varlığı		3	1
PTE'den daha olası bir tanının yokluğu		3	1
Klinik olasılık	Puan	PTE olasılığı (%)	
Düşük	< 2	2-6	N/A
Orta	2-6	17-24	N/A
Yüksek	≥ 7	54-78	N/A
PTE klinik olasılığı zayıf	≤ 4	8-13	0-1
PTE klinik olasılığı kuvvetli	> 4	37-56	≥2

Tablo 8. Modifiye Geneva skorlaması

Bulgu		Orijinal	Basit verisyon (104)
Yaş > 65		1	1
Aktif kanser		2	1
Hemoptizi		2	1
Önceden bilinen DVT veya PTE öyküsü		3	1
Son 1 ayda cerrahi ya da alt ekstremitte fraktürü		2	1
Alt ekstremitte tek taraflı ödem ve ağrı		4	1
Spontan baldır ağrısı		3	1
Nabız 74-94/dk		3	1
Nabız > 95/dk		5	2
Klinik olasılık	Puan	PTE olasılığı (%)	
Düşük	≤ 3	7-12	0-1
Orta	4-10	22-31	2-4
Yüksek	≥ 11	58-82	≥5

2.3.4.AKCIĞER GRAFİSİ

Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE'li hastaların yaklaşık % 20'sinde akciğer grafisi normaldir. Plevral efüzyon hastaların yaklaşık yarısında görülürken, çoğunlukla kostofrenik sinüsü dolduracak kadar az miktarda pleval sıvı vardır. PTE şüpheli hastalarda akciğer grafisinin asıl amacı pnömotoraks gibi benzer semptomlara neden olabilecek hastalıkların dışlanmasıdır. Açıklanamayan akut başlangıçlı dispne ve hipoksemi ile başvuran ve akciğer grafisi normal olan hastalarda PTE mutlaka araştırılmalıdır (105).

2.3.5 ELEKTROKARDİYOĞRAFI

PTE vakalarında saptanabilecek EKG bulguları özgün değildir. Daha çok ayırıcı tanıda yer alan MI, perikardit gibi hastalıkların tanınmasında değerlidir. Akut PTE'de EKG bulguları genellikle nonspesifiktir ve sinüs taşikardisi, STT değişiklikleri, sağ ya da sol aks sapması görülebilir. Atriyal aritmiler daha çok altta yatan bir kardiyak hastalık varlığında görülebilir. PTE'ye özgü olduğu düşünülen S1Q3T3 paterni ise çok daha nadir görülür. EKG bulguları embolinin genişliği ve hemodinamik durum hakkında fikir verebilir. EKG'de, S1Q3T3 paterni, sağdal bloğu, V1-V3'te T dalga inversiyonu varlığında sağ ventrikül disfonksiyonundan şüphelenilmelidir (106).

Tablo 9. PTE'li hastalarda görülebilecek EKG bulguları (91).

Sinüs taşikardisi
Atriyal ekstrasistol
Yeni gelişen atriyal fibrilasyon
Sağ dal bloğu
S1Q3T3 paterni
D3, AVF'de Q dalgası V1'de QR dalgası
Sağ aks sapması
Sağ ventrikül yüklenme bulguları; V1-2-3-4'te T dalgası negatifleşme V5'te S dalgası, sağ dal bloğu V4-5-6'da ST çökmesi, V1-AVR-D3'te ST yükselmesi

2.3.6 ARTER KANGAZI

Hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz görülür. Alveolo- arteriyel oksijen gradienti $P(A-a) O_2$ artabilir. AKG hastalığının ciddiyeti hakkında da fikir verebilir. Arteriyel oksijen saturasyonu % 95 ve üzerinde ise mortalite, hipoksemik hastalara göre daha düşüktür (107).

2.3.7 D-DİMER

Çapraz bağlı fibrinin yıkım ürünü olan plazma D-dimer, son zamanlarda oldukça araştırılmıştır (108, 109). Akut pıhtı varlığında, pıhtılaşma ile fibrinolizin eşzamanlı aktivasyonu nedeniyle plazmadaki D-dimer düzeyleri artar. Buna göre, normal D-dimer düzeyleri akut PE ya da DVT olasılığının çok düşük olduğunu düşündürür. Yani D-dimer'in negatif prediktif değeri (NPD) yüksektir. Öte yandan, D-dimer fibrin için son derece özgül olmakla birlikte, fibrinin VTE açısından özgüllüğü düşüktür; zira fibrin kanser, enflamasyon, enfeksiyon, nekroz, aort diseksiyonu gibi çeşitli durumlarda üretilir ve D-dimerin pozitif prediktif değeri (PPD) düşüktür. Bu nedenle, D-dimer PE'nin doğrulanmasında yararlı değildir. Farklı özellikleri olan, kullanılabilir bir dizi test mevcuttur (108, 109). Kantitatif enzim bağlı immunosorban test (ELISA) ve ELISA'dan türetilmiş testlerin duyarlılığı > % 95, özgüllüğü ise % 40 civarındadır. Bu nedenle, bu testler PE olasılığı düşük ya da orta olan hastalarda PE'nin dışlanması için kullanılabilir. Acil serviste, negatif ELISA D-dimer testi, hastaların yaklaşık % 30'unda başka test yapılmasını gerektirmeksizin PE olasılığını dışlayabilir (97), , (110, 111). Vidas'ın D-dimer testinin kullanıldığı sonlanım çalışmaları, negatif test sonucuna göre tedavisiz bırakılan hastalarda 3 aylık tromboembolik riskinin % 1'in altında olduğunu göstermiştir, (111, 112).

Kantitatif lateks türevli testler ve tam kan aglütinasyon testinin duyarlılığı daha düşük olup, % 85-90 aralığındadır ve bunlar, orta duyarlı testler olarak kabul edilirler (108, 109).

Hastaları “PE muhtemel değil” ya da “PE muhtemel” olarak sınıflayan Wells kuralı kullanıldığında, orta duyarlı testler, “PE muhtemel değil” grubunda yer alan (puan ≤ 4) hastalarda PE'nin dışlanması için güvenle kullanılabilir. D-dimer'in hasta

özelliklerine göre değişen tanısal verimi, özgüllüğüne dayanır. D dimer, kanserli hastalarda (113) hastanede yatanlarda (114) ve gebelik sırasında (115, 116) sık yükselir.

Yaşla beraber D-dimer spesifitesi azalır (>80 yaşta % 10'lara düşer) (117). Yeni deliller bize yaşa bağlı cut-off değeri önermektedir. Buna göre 50 yaşına kadar olan hastalarda eski "cut-off" olan 500 microgram/L önerilirken >50 yaşındakilerde hastalarda yaşx10 microgram/L formülü ile "cut-off" hesaplanması önerilmektedir. Kanserli, gebe hastalarda da D-dimer yüksek seyretmektedir. Ancak bu hastalarda D-dimerin negatif prediktif değeri hala yüksektir (118, 119, 120).

Tablo 10. Sonlanım çalışmalarına göre, akut PE'nin dışlanmasında çeşitli D-dimer testlerinin tanısal verimi.

Çalışma	Seri	Hasta	PE Prevlans %	D-dimer (-) ve klinik olasılık tarafından dışlanan PE n (%)	3 aylık tromboemboli riski
Carrier, 2009 (meta-analysis) (121)	Vidas D-dimer	5622	22	2246 (40)	0.1 (0.0–0.4)
Kearon, 2006; Wells, 2001 (97, 100)	SimpliRED	2056	12	797 (39)	0.0 (0.0–0.5)
Leclercq, 2003; tenWolde,2004; van Belle, 2006 (122, 123, 124)	Tinaquant	3508	21	1123 (32)	0.4 (0.0–1.0)

2.3.8. KOMPRESYON USG VE BT VENOGRAFİ

Hastaların % 90'ında, PE alt bacakta DVT'den kaynaklanır (125). Venografi kullanılan klasik bir çalışmada, kanıtlanmış PE'si olan hastaların % 70'inde DVT bulunmuştur (126). Günümüzde, alt bacak kompresyon ultrasonografisi (KUS), DVT tanısında venografinin yerini büyük ölçüde almıştır. Proksimal DVT'de KUS'un duyarlılığı % 90'ın üzerinde, özgüllüğü % 95 civarındadır (127, 128) . KUS, PE'li hastaların % 30-50'sinde DVT olduğunu gösterir ve PE şüphesi taşıyan hastalarda proksimal DVT'nin saptanması, daha fazla teste ihtiyaç duyulmaksızın antikoagulan tedaviye başlanmasını gerektirir (129).

PE'den şüphelenilmesi halinde, KUS dört noktalı inceleme (kasık ve popliteal çukur) ile sınırlı tutulabilir. DVT için geçerliliği sınanmış tek tanı ölçütü, pıhtının varlığına işaret eden, vende tam olmayan kompresyondur; buna karşılık, akımla ilgili ölçütler güvenilir değildir. PE şüphesi taşıyanlarda, KUS'un tanısal verimi, distal venleri de içeren tam bir ultrasonografi yapılarak artırılabilir. Yakın zamanlı bir çalışmada, DVT saptanabilen PE'li hastaların oranı, proksimal KUS yapıldığında % 22 iken, tam KUS uygulandığında % 43'e yükselmiştir; ancak özgüllük de buna göre % 96'dan % 84'e düşmüştür (130). Pozitif proksimal KUS sonucunun yüksek özgüllüğü, 524 hastaya hem çok detektörlü bilgisayarlı tomografi (CDBT) hem de KUS yapılan büyük, prospektif bir sonlanım çalışmasından elde edilen veriler tarafından da doğrulanmıştır. CDBT'de PE varlığı açısından KUS'un duyarlılığı % 39 bulunmuştur; özgüllüğü ise % 99'dur (129).

PE şüphesi taşıyanlarda pozitif proksimal KUS olasılığı, asemptomatik hastalara göre bacakla ilgili belirti ve bulguları olan hastalarda daha yüksektir (127, 128).

Yakın zamanlı PIOPED II çalışmasında BT venografi ile BT anjiyografinin birlikte kullanılması, PE için duyarlılığı % 83'ten % 90'a çıkarmıştır ve özgüllük benzerdir (% 95 civarında) (131, 132). Buna karşılık, NPD'de buna karşılık gelen artış klinik açıdan anlamlı değildir. Bu nedenle, BT venografi, PE şüphesi taşıyan hastalarda genel saptanma oranını sınırda artırır ve maruz kalınan radyasyonu (özellikle genç kadınlar açısından endişe verici olabilir) anlamlı ölçüde artırır (99).

2.3.9. VENTİLASYON –PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ

Önceleri kullanımı çok yaygın olan sintigrafi, özellikle çok detektörlü (≥ 4) BT anjiyografi sonrası daha az sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Sintigrafi BT anjiyografi bulunmayan hastanelerde, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat spiral BT'nin tanı sağlamadığı (nondiyagnostik bulunduğu) durumlarda ve kontrast madde allerjisi öyküsü veya renal bozukluğu olan hastalar için alternatif bir seçenektir. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir (133). Amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vs) plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir. Bu durumlarda ventilasyon sintigrafisi akut PTE dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen, ancak ventile olmayan anormal akciğer sahalarını göstererek perfüzyon sintigrafisinin duyarlılığını artırır. Ventilasyon sintigrafisi çekilemediği durumlarda perfüzyon sintigrafisi akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilebilir.

Eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan, normal akciğer grafisine sahip olan PTE kuşkulu hastalarda çekilecek perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması PTE tanısının dışlanması için yeterlidir. Normal perfüzyon sintigrafi bulguları saptanan PTE kuşkulu hastalarda PTE riski % 1'in altında bulunmuştur (82, 133).

Tek başına orta, düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi (tanı koydurucu olmayan) PTE'yi dışlayamaz veya PTE tanısı koyduramaz. V/Q sintigrafisi klinik skorumla birlikte değerlendirilmelidir. Düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PTE'yi büyük ölçüde dışlar (133).

Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisinin pozitif prediktif değeri pulmoner anjiyografi ile karşılaştırmalı çalışmalarda % 85 civarında bulunmuştur. PIOPED çalışmasında yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılığı bulunan PTE kuşkulu hastaların % 96'sında anjiyografi ile pulmoner emboli saptanmıştır (133). Bu durumda antikoagülan tedavi başlanması önerilir. Yüksek olasılıklı sintigrafi bulguları saptanan hastalarda eskiden geçirilmiş PTE öyküsü mevcut veya benzer eski sintigrafik bulgular var ise ya da klinik düşük olasılıklı ise tanı koydurucu değildir (133, 134). Budurmda alternatif bir görüntüleme yöntemine (örneğin spiral BT) başvurulmalıdır.

PTE sonrası endojen trombolitik aktivite nedeniyle tıkalı damarlarda hızlı bir reperfüzyon gelişir. Bundan dolayı PTE'den kuşku edilen hastalarda sintigrafi mümkün olduğu kadar erken (ideali ilk 24 saat içinde) çekilmelidir (74).

2.3.10 BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

PE, tanımlanabilir zemin hazırlayan herhangi bir etken olmaksızın da ortaya çıkabilir; ancak bu etkenlerden biri ya da daha fazlası genellikle belirlenebilir (ikincil PE). PE görülen hastaların oranı, Uluslararası Eşgüdümlü Pulmoner Emboli Kayıt Sistemi'nde (ICOPER) % 20 olarak bildirilmiştir (30).

BT anjiyografinin, şüpheli PE'de karar vermedeki yeri, mevcut teknolojiye yakın zamanda elde edilen gelişmelerle değişmiştir. Tek detektörlü spiral BT'nin performansına ilişkin iki sistematik incelemede, hem duyarlılık (% 53-100) hem de özgüllük (% 73-100) ile ilgili büyük varyasyonlar bildirilmiştir (135, 136). Büyük ve yöntem açısından sağlam olan iki klinik çalışmada, tek detektörlü BT'nin (TDBT) duyarlılığının % 70, özgüllüğünün ise % 90 civarında olduğu bildirilmiştir (137, 138).

Hareket artefaktlarına ya da pulmoner damarların yetersiz opasifikasyonuna bağlı teknik açıdan yetersiz BT anjiyografilerin oranı % 5-8'dir. Bu nedenle, negatif TDBT testi sonucu, PE'nin dışlanması için güvenli değildir. Buna karşılık, geniş ölçekli iki sonlanım çalışmasında, klinik olasılığın yüksek olmadığı hastalarda, alt bacak venöz ultrasonografisinde proksimal DVT'nin bulunmaması ile negatif TDBT sonucunun kombinasyonu, yaklaşık % 1'lik bir oranda 3 aylık tromboemboli riskiyle ilişkili bulunmuştur (139, 140).

Görüntü ve zamansal çözünürlüğü ile arteriyel opasifikasyon kalitesi yüksek olan ÇDBT'nin kullanıma girmesinden beri, BT anjiyografi rutin klinik uygulamada, şüpheli PE'de pulmoner damarlanmanın görüntülenmesi için seçilecek yöntem haline gelmiştir. Pulmoner arterlerin en azından segmental düzeye kadar yeterli görüntülenmesine olanak tanır (141, 142). İlk çalışmalarda, (143) PE için duyarlılık ve özgüllüğün %90'ın üzerinde olduğu bildirilmişse de, yeni ve büyük bir çalışma olan PIOPED II serisinde ÇDBT'de (başlıca dört detektörlü) duyarlılığın % 83, özgüllüğün % 96 olduğu saptanmıştır (132)

Wells puanı ile değerlendirilen klinik PE olasılığının orta ya da düşük olduğu hastalarda, negatif BT'nin PE için NPD'sinin yüksek (sırasıyla % 96 ve % 89), buna karşılık test öncesi olasılığın yüksek olduğu hastalarda ise yalnızca % 60 olduğu bildirilmiştir. Tersine, pozitif BT'nin PPD'si, klinik olasılığın orta ya da yüksek olduğu hastalarda yüksek (% 92-96), ancak test öncesi PE olasılığının düşük olduğu hastalarda çok daha düşük (% 58) bulunmuştur. Bu nedenle, klinik karar ile ÇDBT sonucu arasında sık görülmeyen bir durum olan uyumsuzluğun saptanmasına karşı klinisyenler uyanık olmalıdır. Dört yeni çalışmada, PE tanısının dışlanmasında tek başına BT lehine kanıtlar elde edilmiştir. Klinik olarak PE şüphesiyle acil servise ardışık olarak başvuran 756 hastayı içeren prospektif bir çalışmada, yüksek ya da yüksek olmayan klinik olasılığın söz konusu olduğu ve ELISA D-dimer testinin pozitif sonuç verdiği bütün hastalara hem alt bacak ultrasonografisi hem de ÇDBT incelemesi yapılmıştır (111). Negatif ÇDBT sonucuna rağmen, ultrasonografide proksimal DVT saptanan hastaların oranı yalnızca 3/324 bulunmuştur (% 0.9, % 95 güven aralığı, % 0.3-2.7) (122).

Christopher Çalışmasında, Wells puanı ile ikiye ayrılan ve PE muhtemel sınıfında yer alan hastaların hepsinin ve D-dimer testi pozitif sonuçlananların toraks ÇDBT'si çekilmiştir. Negatif BT sonucu nedeniyle tedavisiz bırakılan 1505 hastadaki 3 aylık tromboemboli riski düşük bulunmuştur (% 1.1; % 95 güven aralığı, % 0.6-1.9) (122).

Randomize kontrollü iki çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. V/Q sintigrafisi ile BT'yi (çoğunlukla ÇDBT) karşılaştıran bir Kanada çalışmasında, BT'si negatif olan 531 hastadan yalnızca yedisinde DVT saptanmış ve bir hastada izlem sırasında tromboembolik olay gelişmiştir. Bu da demektir ki, yalnızca BT kullanılmış olsaydı, 3 aylık tromboemboli riski % 1.5 olacaktı (% 95 güven aralığı, % 0.8-2.9) (144).

Bir Avrupa çalışmasında, D-dimer testi ve ÇDBT'ye dayalı, birinde alt bacak KUS'u yapılan, diğerinde ise yapılmayan iki tanı stratejisi karşılaştırılmıştır (145). D-dimer testi ve BT kolunda, negatif D-dimer testi ya da ÇDBT sonucuna dayanarak tedavisiz bırakılan 627 hastada 3 aylık tromboemboli riski % 0.3 bulunmuştur (% 95 güven aralığı, % 0.1-1.2).

Bu veriler, birlikte değerlendirildiğinde, negatif ÇDBT sonucunun, klinik açıdan yüksek olmayan PE şüphesi taşıyan hastalarda PE'nin dışlanması için yeterli bir ölçüt olduğunu düşündürmektedir. Klinik olasılığın yüksek ve BT'nin negatif olduğu

hastalarda KUS ve/veya V/Q sintigrafisi ya da pulmoner anjiyografi ile daha ileri bir incelemenin gerekip gerekmediği konusu tartışmalıdır. Ayrıca segmental ya da daha proksimal düzeyde PE gösteren bir ÇDBT, klinik olasılığın düşük olmadığı hasta grubunda PE için yeterli kanıttır. ÇDBT'nin PPD'si, klinik açıdan PE olasılığı düşük hastalarda daha düşük olduğu için (PIOPED II çalışmasında % 58, 132) en azından bazı hastalarda daha ileri tetkik yapılması düşünülmelidir. ÇDBT'nin özgüllüğü ve PPD'si yalnızca klinik olasılığa değil, aynı zamanda en proksimal pıhtı düzeyine de bağlı olduğu için, (132) klinik olasılığın düşük olduğu, segmental pıhtısı olan hastalardan ileri tetkik yapılması üzerinde tartışılmalıdır; ÇDBT'de lobar ya da ana pulmoner arterde trombus görülmesi durumunda ise tedavi uygulanması gerekir.

PE tanısında toraks BT anjiyografisine ek olarak BT venografisinin rolü tartışma konusu olmuştur. PIOPED II çalışmasında, BT venografisi ile birlikte uygulanan toraks BT anjiyografisinin duyarlılığı % 90, tek başına BT anjiyografisinin duyarlılığı ise % 83 bulunmuştur. (122). Buna karşılık, NPD'deki artışın yalnızca % 2 olmasının da (% 95'e karşılık % 97) yansıttığı gibi, BT venografisine bağlı net kazanç orta derecelidir (referans tanısı olan 824 hasta içinde, ek olarak PE'li 14 hastanın saptanması).

Klinik değerlendirme ile birlikte BT venografi, tek başına toraks BT ile karşılaştırıldığında, anlamlı ölçüde farklı prediktif değerler vermemiştir. Yukarıda ele alınan sonlanım çalışmalarının sonuçları da, BT venografi eklenmesinin klinik açıdan yararlı olmadığı yorumunu tamamlamaktadır (108, 122). Ayrıca BT venografi, inceleme sırasında maruz kalınan genel radyasyon düzeyini (özellikle de pelvis düzeyinde) anlamlı derecede artırmaktadır. Pelvisin aldığı radyasyona yönelik tahminler, kullanılan özgül BT venografi protokolüne göre önemli ölçüde değişmektedir TDBT kullanılan bir çalışmada, hesaplanan radyasyon dozu göğüs bölgesi için 2.2 mSv, pelvis için 2.5 mSv (146) olup, V/Q sintigrafisindeki radyasyon dozunun iki katıdır. BT venografisinde gonadların aldığı doz, tek başına BT arteriyografide alınan dozun iki katıdır. İlginç olarak, PIOPED II çalışmasından 711 hastanın oluşturduğu, hem venöz ultrasonografi hem de BT venografi yapılmış olan bir alt grubun analizinde, bu testler arasında % 95.5 oranında uyum olduğu saptanmıştır. (108)

Ayrıca, DVT belirti ve bulguları olan hastalarda DVT olma olasılığı sekiz kat yüksektir ve geçirilmiş DVT öyüksü olan hastalarda pozitif bulgu saptanma olasılığının iki kat fazla olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, endikasyon olduğunda, BT venografi

yerine ultrasonografi kullanılmalıdır. Bir diğ er tartışmalı alan da, izole segmental PE'nin, yani  DBT'de tek bir subsegmental pıhtı bulunmasının klinik önemlidir ki bu durum, PE şüphesi olup  DBT yapılan hastaların % 1-5'inde söz konusudur (139, 147, 148). Gerçekten de, böyle bir bulgunun PPD'si düşüktür ve sonlanım çalışmalarının sonuçları, antikoagulan tedavisi uygulanmayan bu tür hastalar da durumun olaysız seyredebileceğini düşündürmektedir.

Bu durum da, hastada tedavi uygulanmasını gerektirecek DVT bulunmadığından emin olmak açısından, KUS'un karar vermeye yardımcı bir rolü olabilir. DVT olmayan, izole subsegmental PE olan bir hastada, kanıt eksikliği nedeniyle kesin bir tavsiyede bulunulamamaktadır.

2.3.11.PULMONER ANJİOGRAFİ

Pulmoner anjiyografi 1960'ların sonlarından bugüne dek standart uygulama olup, o zamandan bu yana giderek geliştirilmiştir (149). Dijital substraksiyon anjiyografisi çağında görüntü kalitesi artmıştır. Direkt anjiyografide akut PE için tanı  l  tleri, neredeyse 40 yıl önce tanımlanmış ve pulmoner arteriyel dalda bir doluş defekti ya da kesilme ile kendini belli eden trombüs lehine doğrudan kanıt oluşturur. Direkt anjiyografi ile 1-2 mm çaplı subsegmental arterler görüntülenebilir (150). Ancak, subsegmental düzeyde gözlemciler arasında önemli değişkenlik söz konusudur (96). PE'nin diğ er dolaylı belirtileri arasında kontrastın yavaş akımı, bölgesel perfüzyon azalması ve pulmoner venöz akımın gecikmesi ya da azalması yer alır; ancak bunların geçerliliği değerlendirilmediği için, hiçbiri tanı koydurucu değildir. Lümendeki tıkanıklığın derecesini nicel olarak belirlemek için Avrupa'da Miller puanı (65) ve ABD'de Walsh puanı (151) kullanılır. Ancak, BT pulmoner anjiyografinin geliştirilmesi sonucu, pulmoner arterlere kontrast madde enjeksiyonu ile yapılan direkt pulmoner anjiyografi bir tanı işlemi olarak artık nadiren tek başına kullanılmaktadır. Pulmoner anjiyografi invaziftir ve riskleri vardır.

Toplam 5696 hasta içeren beş serinin birleştirilmiş analizinde, pulmoner anjiyografiye bağlı mortalite % 0.2 (% 95 güven aralığı, % 0-0.3) bulunmuştur (152). Ancak pulmoner anjiyografiye atfedilebilen nadir ölümler, hemodinamik durumu bozuk ya da solunum yetersizliği olan, durumu ağır hastalarda gelişmiştir. Pulmoner anjiyografi

her ne kadar PE tanısı konması ya da dışlanması altın standart olsa da, bu teknik artık, invaziv olmayan BT anjiyografinin benzer ya da daha iyi bilgi vermesi nedeniyle nadiren uygulanmaktadır. Sağ ventrikülografinin yorumlanması zordur ve akut PE'den kaynaklanan sağ ventrikül işlev bozukluğunun tanısında bu tekniğin yerini günlük uygulamada ekokardiyografi ve biyolojik belirteçler almıştır. Dahası, PE tanısı konan hastalara tromboliz uygulanırsa, standart pulmoner anjiyografide lokal kanama komplikasyonları riski belirgin ölçüde artar (153, 154). Buna karşılık anjiyografi yapılırsa, pulmoner arterle ilgili hemodinamik ölçümler kaydedilmelidir.

2.3.12. EKOKARDİYOĞRAFI

Sağ ventrikül dilatasyonu, PE'li hastaların en az % 25'inde bulunur ve EKO ya da BT ile tanı konması, risk katmanlandırmasında yararlıdır. PE tanısında kullanılan ekokardiyografi ölçütleri, genellikle trikuspit yetersizliği, jet akım hızı ve sağ ventrikül boyutlarına dayanmakla birlikte, çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Bildirilen duyarlılığın % 60-70 olması nedeniyle, negatif sonuç PE'yi dışlamaz (155, 156, 157). Öte yandan, sağ ventrikül aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğu ile ilgili bulgular, akut PE olmaksızın, eşzamanlı kalp ya da solunum sistemi hastalığına da bağlı olabilir (158). Bazı ekokardiyografi bulguların daha özgül olduğunu düşündüren veriler sınırlıdır (159, 160).

Akut PE tanısında potansiyel yararı olan farklı ekokardiyografi ölçüt grupları, semptomatik 100 hastayı içeren ve hastaların % 62'sinin yoğun bakım biriminden sevk edildiği bir seride karşılaştırılmıştır. Bozulmuş RV ejeksiyon paternine (60-60 bulgusu) ya da RV serbest duvarının apeksine göre kasılma bilirliliğinin azalmış olmasına (McConnell bulgusu) dayanan ölçütler, önceden beri var olan kalp-solunum sistemi hastalığına rağmen, görüldüğü kadarıyla daha yüksek PPD'ye sahiptir (Tablo 9) (160). Buna karşılık, McConnell bulgusunu taklit edebilecek RV enfarktüsüne bağlı RV serbest duvar hipo/akinezi olan hastalarda, yalancı akut PE tanısını önlemek için, eşzamanlı olarak basınç aşırı yüklenmesine ait ekokardiyografi bulgularının da olması gerekir (155). Miyokart performansı ile ilgili, PE için duyarlılığının % 85-92, özgüllüğünün % 78-92 olduğu bildirilen çeşitli indekslerin elde edilmesi için doku Doppler görüntülemesi kullanılmıştır; ancak veriler hala sınırlıdır (161).

Şok ya da hipotansiyonla başvuran, yüksek riskli PE şüphesi taşıyan hastalarda, RV aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğu ile ilgili ekokardiyografi bulgularının bulunmaması, pratik anlamda, hemodinamik dengesizlik nedeni olarak PE'nin dışlanmasını sağlar. Ayrıca ekokardiyografi, kalp tamponatı, akut valvuler işlev bozukluğu, akut miyokart enfarktüsü ya da hipovolemiyi saptayarak şok nedeninin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir.

Tablo 10. Önceden bilinen kalp-solunum sistemi hastalığı olan ya da olmayan alt gruplarda, akut PE varlığını düşündüren üç grup ekokardiyografi bulgusunun tanısallık değeri.

Önceden bilinen kalp- -solunum sistemi hastalığı olmayanlar				Önceden bilinen kalp-solunum sistemi hastalığı olanlar		
	RV aşırı yüklenme ölçütleri	60/60 bulgusu	Mc Connell bulgusu	RV aşırı yüklenme ölçütleri	60/60 bulgusu	Mc Connell bulgusu
Özgüllük (%)	78	100	100	21	89	100
Duyarlılık (%)	81	25	19	80	26	20
PPD (%)	90	100	100	65	82	100
NPD(%)	64	37	35	36	40	40

Tersine, hemodinamik açıdan dengesiz, PE şüphesi olan bir hastada RV basıncı aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğunun kesin olmayan bulguları PE tanısına yaklaştırır ve hastanın kritik durumu nedeniyle, yatak başı tanı araçları ile yetinilecekse, PE'ye yönelik agresif tedaviyi haklı kılar. Bir seride, yüksek klinik olasılığın, ≥ 1 olan şok indeksinin (kalp hızının sistolik kan basıncına bölünmesiyle elde edilir) ve ekokardiyografide sağ ventrikül işlev bozukluğunun birlikte bulunduğu hastalara böyle bir tedavi uygulanmış ve kabul edilebilir 30 günlük sonlanım elde edilmiştir (161). Venöz

pıhtılar açısından proksimal venlerin de kompresyon ultrasonografisi ile eşzamanlı olarak araştırılması (162) ve transözofageal ekokardiyografi ile ana pulmoner arterlerde emboliye yönelik araştırma yapılması, özel klinik durumlarda düşünülebilir (163, 164). Gerçekten de, hemodinamik açıdan anlamlı PE olasılığı bulunan hastalarda çift taraflı santral pulmoner tromboembolinin yüksek prevalansı nedeniyle, transözofageal ekokardiyografi, çoğu olguda tanıyı doğrulayabilir (165).

Akut PE'li hastaların % 4-18'inde transtorasik ekokardiyografi ile saptanabilen sağ kalp trombüsleri de, tedavi gereksinimini doğrular (166, 167).

2.3.13 MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Manyetik rezonans görüntüleme (MR), kontrast madde alerjisi ya da renal yetmezlik gibi nedenlerle dinamik toraks BT çekilemeyen hastalarda faydalı bir görüntüleme yöntemidir. İyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeni ile gebelerde de tercih edilebilir (168). MR'nin DVT tanısında en az iki yönlü doppler USG kadar yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. MR, pelvik venleri de içerecek şekilde, bütün venöz sistemi koronal kesitte görme olanağı sunar. MR anjiyografinin, PTE tanısında en az dinamik toraks BT kadar duyarlı olduğu gösterilmiştir. Pahalı olması, sınırlı ulaşım imkanları, hareket artefaktları, çekimin uzun sürmesi ve değerlendirme için uzmanlık gerektirmesi dezavantajlarıdır (106).

Yakın zamanda MR ile ilgili çalışma sayısı artmış ve genelde bu çalışma sonuçlarına göre MR'ın PTE'de kullanım için yetersiz olduğu görüşü hakimdir. Diğer tetkiklere göre daha düşük sensitivitesi ve bazı merkezlerde MR olanağı olmaması göz önüne alındığında ilk planda tercih edilebilecek tetkiklerden değildir. Sonuç olarak PTE'de MR önerilmemektedir (169, 170).

2.3.14.TANISAL YAKLAŞIM

PE, tanımlanabilir zemin hazırlayan herhangi bir etken olmaksızın da ortaya çıkabilir; ancak bu etkenlerden biri ya da daha fazlası genellikle belirlenebilir (ikincil PE). PE görülen hastaların oranı, Uluslararası Eşgüdümlü Pulmoner Emboli Kayıt Sistemi'nde(ICOPER'de) % 20 olarak bildirilmiştir (30).

Yetenekli ve gayretli bir acil servis doktorunun klinik açıdan PE için küçük de olsa bir ihtimal barındırarak acil servise başvuran her hasta için tanısal testleri istemesine gerek olmadığını ileri sürmektedir. D-dimer testi gibi zararsız görünen bir test bile-ayrım gözetmeksizin istendiğinde- hastaya zarar verebilir. Eğer test sonucu pozitifse BT gibi bir pulmoner vasküler görüntüleme yöntemi gerekli olabilir (18).

BT'nin, düşük riskli populasyonlarda % 42'lere kadar çıkan yanlış pozitiflik oranı dahil riskleri vardır. Ayrıca PE ekartasyonu için BT anjiyografi çekilen hastaların üçte birinden fazlasında birkaç yıl içinde tekrarlayan BT pulmoner anjiyografiler çekilmesi gerekebileceği beklendiğinden ikinci bir doz radyasyon maruziyeti meydana gelmektedir. Diğer taraftan acil servisteki PE hastalarının tanı ve antikoagülasyonunda gecikmelerin sonuçları kötüleştirebileceğini gösteren raporlar mevcuttur. Bu nedenle acil servis doktoru test eşiğini belirlemek için mantıksal bir öngörü kullanmalıdır. Test eşiği, tanısal test istemenin anlamlı olması için test öncesi olasılığın sayısal değerinden daha yüksek olması gereken değerdir. Bir rapor PE için test eşiğinin % 2 (ekartasyon eşiği ile aynı) olmasını önermektedir. Başka şekilde ifade etmek gerekirse, PE'nin test öncesi olasılığı < % 2.0 ise hasta tanısal testlerden, bu D-dimer testi olsa bile yarardan çok zarar görecektir demektir.

Öncelikle PE'nin ayırıcı tanı listesine eklenebilmesi için hastanın PE'nin muhtemel fizyolojik belirtilerinden en az birine sahip olması gerekir. Bu fizyolojik belirti akciğerdeki pıhtının neden olabileceği bir semptom (örnek: gövdede bir bölgede ağrı, solunumsal bir problem ya da mental durum değişikliği) ya da bir bulgu (örnek: yaşamsal bulgulardan birinin normal olmaması) olabilir. Bu muhtemel fizyolojik belirti hasta bağlamında ele alınmalıdır. Astım öyküsü bulunan ve inhalelerini kaybetmiş bir hasta nefes darlığı ve hırıltı ile başvurduğunda önce bronkospazm için tedavi edilip tekrar değerlendirilmeli, hemen PE açısından test edilmemelidir. PE için bir risk faktörü bulunması, bilinen bir semptom ya da bulgu eşlik etmiyorsa, acil serviste PE ve DVT açısından test yapılması şartını taşımaz.

Hastanın PE için fizyolojik bir belirtisi mevcutsa sonraki adım açık olarak "PE için düşük düzeyde bir kuşkudan daha fazlasına mı sahibim?" sorusunu sormak olmalıdır. (Düşük düzeyde kuşku, doktorun hastanın klinik durumun tamamıyla ilgili yorumlarının bütününe bu hastanın gelecek ay içinde PE olma ihtimalinin < % 15 olduğu yönünde olmasıdır). Bu sorunun cevabı evet ise tanısal testler gereklidir. Eğer cevap hayır ise

PE'nin kabul edilmiş karar verme kuralları kullanılarak ekarte edilme ihtimali devam etmektedir. Bu süreç için tek kabul edilmiş kural PE ekartasyon kriterleridir. (PERC kuralı) ve sekiz faktörü kapsar.

Bütün olarak düşük düzeyde kuşku varlığında eğer sekiz kriter de karşılanıyor ise hastada klinik olarak tanı almış VTE gelişme olasılığı $< \% 2.0$ 'dir. Yazarın açıkça belirttiği şekilde kuralın amacı, çok düşük riskli acil servis hastalarında tanısal test istememe kararını desteklemek için objektif, kanıta dayalı bir yöntem sunmaktır. Genel olarak, sekiz kriterden herhangi biri karşılanmadıysa ve/veya doktor açıkça testin endike olduğu düşünülüyorsa hastaya PE için tanısal testler yapılmalıdır.

Tablo 11. PE Ekartasyon Kriterleri.

PERC kuralı
Yaş < 50
Puls oksimetre $> \% 94$ (oda havasında)
Kalp hızı < 100 vuru /dakika
Önceden venöz tromboemboli öyküsü
Yakız zamanda cerrahi ya da travma geçirmemiş olmak
Hemoptizi olmaması
Östrojen kullanımı olmaması
Tek bacakta şişlik olmaması

PERC kuralı, PE ekartasyonu için bir dizi kural içermektedir. Çoğu başka kriter dizisinin PE ekartasyonu için kabul edilebilir derecede düşük olasılıklar ortaya çıkmasına sebep olabileceği kuvvetle muhtemeldir.

PE'nin PERC kuralı kullanılarak ekarte edilemediği farz edilirse ikinci basamak, hastanın test öncesi olasılığı göz önüne alınarak hangi testi seçmenin anlamlı olacağının belirlenmesidir. PE ekartasyonu için test öncesi olasılığı ve tanısal test sonucunun kombinasyonundan oluşan test sonrası olasılığının $< \% 2.0$ olması gerekir (18) .

Acil servis klinisyeninin kantitatif bir D-dimer testine erişimi mevcutsa; hastayla ilgili düşüncelerin tümü, < 4 Wells skoru ya da Charlotte kuralına göre “güvenli” grupta olması nedeniyle klinik kuşkunun düşük yada orta düzeyde olduğu hastalarda bu test ilk tanısal test olarak ön planda düşünülmelidir. > % 95 duyarlılık ve yaklaşık % 50 seçicilik(LR< 0.15) sağlayan bir eşik değerin altındaki D-dimer değeri, bu koşullarda PE’yi ekarte edebilir.

Genel olarak PE şüphesi bulunan ve D-dimer sonucu pozitif olan hasta için en iyi sonraki adım pulmoner BT anjiografidir. Ancak böbrek yetmezliği olan, gebe (aşağıda Özel Populasyonlar bölümüne bakınız) ya da önceden kontrast maddeye alerjik reaksiyon göstermiş bir hastada V/Q görüntülemesi daha güvenli bir ilk adım olabilir. Alt ekstremitte venöz US yapılması, iyonize radyasyon içermediğinden ve acil serviste heparin antikoagülasyonu uygulanması kararı verilirken DVT tanısı PE’ye eşdeğer olduğu için duyarlıdır. Bununla birlikte alt ekstremitte USG’un PE için tanısal duyarlılığı < % 40 olduğundan PE şüphesi bulunan ve USG bulguları negatif olan her hastada pulmoner vasküler görüntüleme yapılmalıdır. Doktor yeni bilgiler elde ettikçe, PE ayırıcı tanı listesinde yukarı ya da aşağı yer değiştirebileceği gibi, D-dimer test sonucu pozitif olsa bile ayırıcı tanılardan tamamen de çıkabilir. PE’yi taklit edebilen akut koroner sendrom ya da pnömoni gibi birkaç durumda D-dimer seviyesinin de yükselebileceği akılda tutulmalıdır.

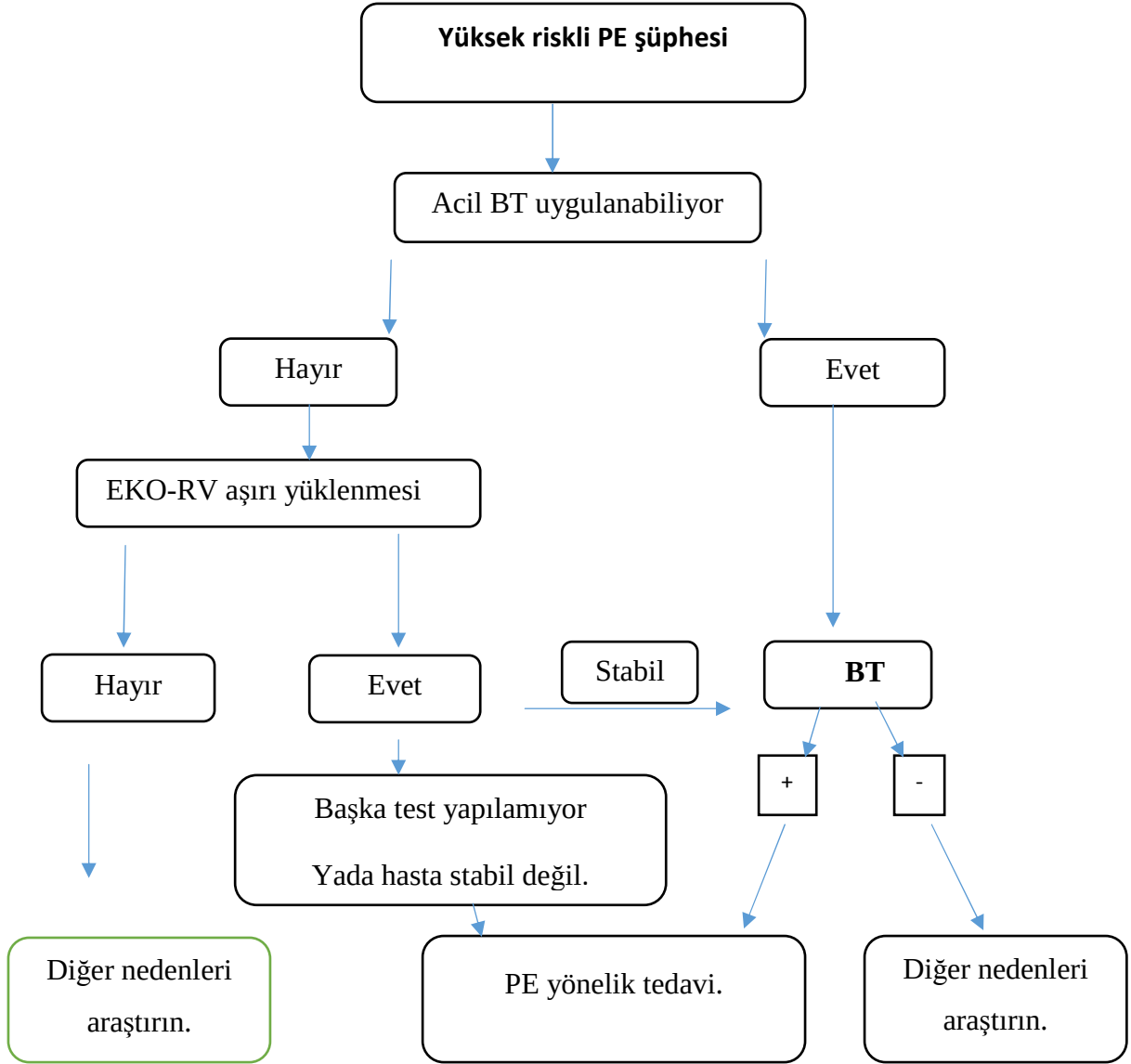
VTE tanısı koymak için pozitif test sonucunun LR değeri [$LR+ = \text{duyarlılık} / (1 - \text{seçicilik})$] ile test öncesi olasılık oranı çarpılıp oran olasılığa çevrildiğinde bulunan test sonrası olasılığı % 80’i aşmalıdır. Bunun için pozitif BT bulguları ya da yüksek ihtimalli V/Q görüntülemesi ya da DVT bulgularına işaret eden venöz USG sonucu olmalıdır.

Yüksek riskli ve yüksek riskli olmayan PE şüphesi, tanı stratejileri farklı olduğu için, ayırt edilmesi gereken iki farklı durumdur. Genel olarak, yeterli klinik farkındalığın olması halinde, hastalık şüphesi taşıyan kişilerde PE prevalansı düşüktür (111, 122, 171). Kesin tanı ölçütü olan pulmoner anjiyografi invazif, pahalı ve bazen de yorumlanması güç bir testtir (2, 172). Bundan ötürü, invazif olmayan tanı yaklaşımlarına gerek vardır ve çeşitli klinik değerlendirme kombinasyonları, plazma D-dimer ölçümü, alt bacak KUS, V/Q akciğer sintigrafisi ve daha yeni olan BT, pulmoner anjiyografiye gerek olmadığını ortaya koymak amacıyla değerlendirilmiştir. Bu stratejiler, acil servise PE şüphesi ile

başvuran hastalarda (97, 108, 173) ya da hastanede yatış sırasında (174)veya hem acil servise başvuru hem de hastanede yatış sırasında (122, 140, 175) uygulanmıştır.

2.3.5.1. YÜKSEK RİSKLİ PE ŞÜPHESİ

En fazla kanıt hemodinamik açıdan stabil, yüksek riskli olmayan PE şüphesi taşıyan hastalarla ilgili olduğu halde, yaşamı tehdit eden acil bir durum olduğu ve şok ya da hipotansiyonla başvuran hastalar farklı bir klinik sorun oluşturur. Bu hastalarda klinik olasılık genellikle yüksektir ve ayırıcı tanı kardiyojenik şoku, akut valvüler işlev bozukluğunu, tamponat ve aort diseksiyonunu içerir. Bundan ötürü, bu durumda en yararlı başlangıç testi, hemodinamik sonuçların nedeni akut PE ise, akut pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül aşırı yüklenmesine ilişkin dolaylı bulguları gösteren ekokardiyografidir. Transtorasik ekokardiyografide, bazen sağ kalpte geçişte trombus bulunabilir (163, 167). Buna karşılık, stabil olmayan ya da diğer testlerin yapılamadığı bir hastada, yalnızca uyumlu dolaylı ekokardiyografi bulgularına dayanılarak PE tanısı kabul edilebilir. (Şekil 1). Hasta destekleyici tedavi ile stabilize edilebilirse, kesin tanıya yönelik araştırma yapılmalıdır. Pulmoner dolaşımdaki yüksek trombus yükü nedeniyle, BT genellikle tanıyı doğrulayabilir. Stabil olmayan hastalarda mortalite riski taşıdığı (172) ve trombolize bağlı kanama riskini artırdığı için, (153, 154) konvansiyonel pulmoner anjiyografiden kaçınılmalıdır.



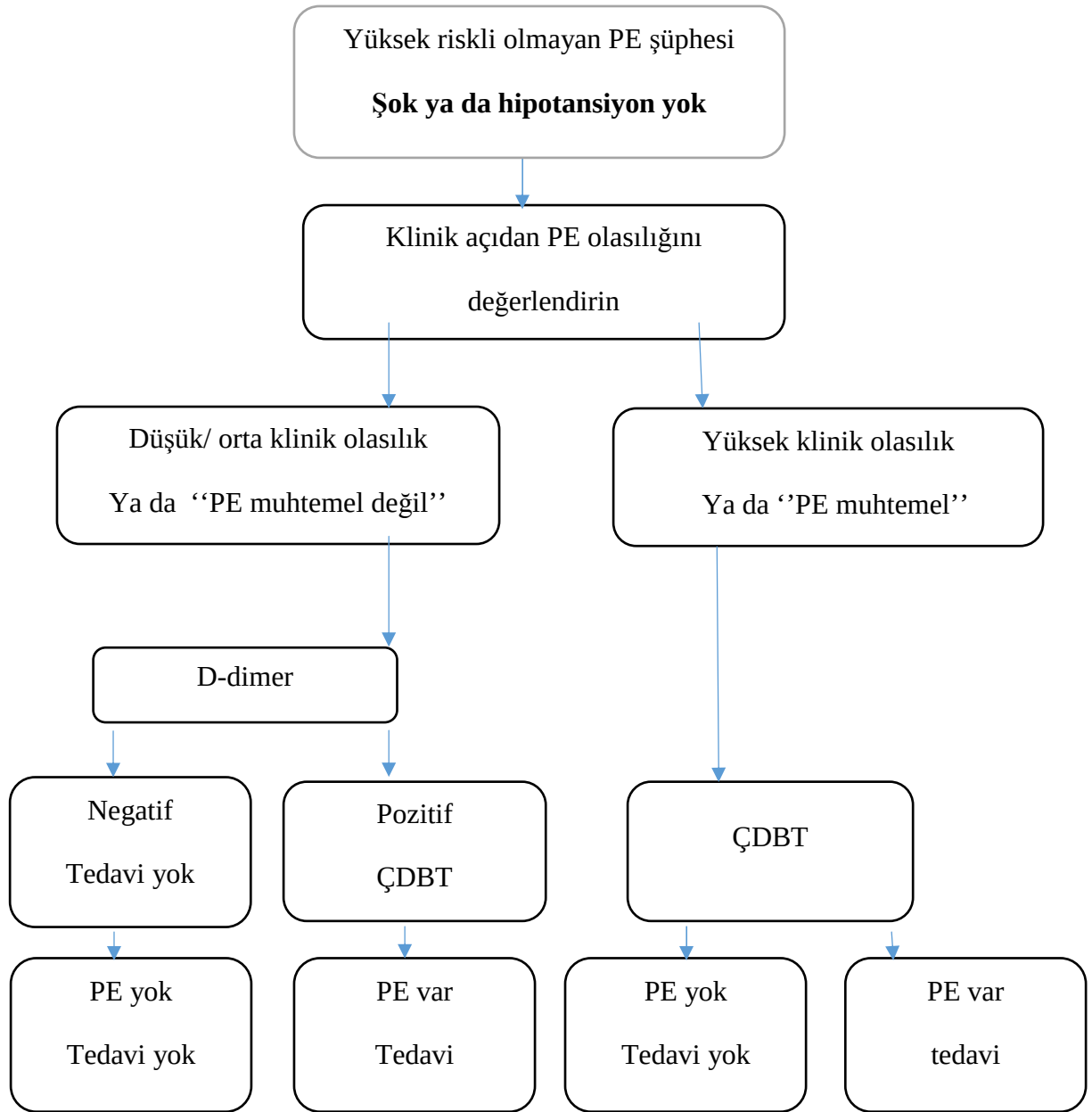
Şekil 2. Şok veya hipotansiyonun eşlik ettiği PTE şüphesi.

2.3.5.2.YÜKSEK RİSKLİ OLMAYAN PE ŞÜPHESİ

Bilgisayarlı anjiyografiye dayalı strateji BT anjiyografi, şüpheli PE'nin araştırılmasında, toraksa yönelik esas görüntüleme yöntemi haline gelmiştir, (176). V/Q sintigrafisi hala geçerliliğini koruyan bir seçenek olmakla birlikte, kesin olmayan sonuç oranının yüksek olması nedeniyle daha az sıklıkta kullanılmaktadır (96). Ancak, PE şüphesi olan hastaların çoğunda hastalık olmadığı için, BT ilk sırada uygulanacak inceleme olmamalıdır.

Acil servise başvuran hastalarda, klinik olasılık değerlendirmesi ile birlikte plazma D-dimer ölçümü atılması gereken ilk mantıklı adım olup, hastaların yaklaşık % 30'unda PE tanısının dışlanmasına olanak verir ve bu yaklaşımla, tedavisiz bırakılan hastalarda 3 aylık tromboemboli riski % 1'in altındadır (97, 173, 111, 122, 123). D-dimer ölçümü, klinik olasılığın yüksek olduğu hastalarda, bu hasta topluluğundaki NPD'sinin düşük olması nedeniyle yapılmamalıdır (177). Hastanede yatan hastalarda da daha az yararlıdır; çünkü klinik açıdan önemli negatif sonuç elde etmek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı yüksektir.

Çoğu merkezde, ÇDBT artmış D-dimer düzeyi saptanan hastalarda ikinci sıra test, yüksek klinik olasılığın söz konusu olduğu hastalarda ise birinci sıra test olarak kullanılmaktadır. (Şekil 2). TDBT ya da ÇDBT, pulmoner arteriyel ağaçta, en azından segmental düzeyde bir pıhtı gösterdiğinde, PE için tanı koydurucu kabul edilir. Negatif ÇDBT sonucunun, geniş ölçekli sonlanım çalışmalarında PE'yi güvenle dışladığı gösterilmiştir (111, 122, 178, 179). Düşük NPD'si nedeniyle TDBT, PE tanısının güvenle dışlanabilmesi için venöz ultrasonografi ile birlikte kullanılmalıdır (139, 140). Klinik açıdan PE olasılığının yüksek olduğu hastalarda, TDBT (139, 140) ve ÇDBT ile ilgili yalancı negatif sonuçlar bildirilmiştir Ancak bu durum sık değildir ve böyle hastalarda 3 aylık tromboemboli riski düşüktür (122). Bu nedenle, daha ileri tetkik yapılmasının gerekli olup olmadığı ve bu tür testlerin özellikleri tartışmalıdır.



*ÇDBT; Çok Dedektörlü Bilgisayarlı Tomografi

Şekil 3. Şok veya hipotansiyonun eşlik etmediği PTE şüphesi:

Tablo 12. Şok ve hipotansiyon olmayan hastalarda (yüksek riskli olmayan PE) klinik olasılığa göre PE tanısına yönelik, geçerliliği sınanmış tanı ölçütleri:

Tanı ölçütleri	Düşük	Orta	Yüksek
Pulmoner embolinin dışlanması			
Normal pulmoner anjiyografi	+	+	+
D-dimer			
Negatif sonuç, duyarlılığı yüksek test	+	+	-
Negatif sonuç, orta derecede duyarlı test	+	-	-
V/Q sintigrafisi			
Normal akciğer sintigrafisi	+	+	+
Tanı koydurucu olmayan akciğer sintigrafisi	+	-	-
Tanı koydurucu olmayan akciğer sintigrafisi* ve Negatif proksimal KUS	+	+	+
Toraksa BT anjiyografi			
Normal Tek dedektörlü BT ve negatif proksimal KUS	+	+	+
Yalnızca normal çok detektörlü BT	+	+	+
Pulmoner embolinin doğrulanması			
PE'yi gösteren pulmoner anjiyografi	+	+	+
Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi	+	+	+
Proksimal DVT'yi gösteren KUS	+	+	+
Toraks BT anjiyografi			
PE'yi (en azından segmental) gösteren tek ya da Çok dedektörlü BT	+	+	+
Sub segmental PE'yi gösteren tek ya da Çok dedektörlü BT	+	+	+
	-	-	-

*Tanı koydurucu olmayan akciğer sintigrafisi: PIOPED sınıflamasına göre düşük ya da orta derece olasılıklı akciğer sintigrafisi.

2.3.5. ALT BACAK KOMRESYON USG ROLÜ

Alt bacak KUS'un rolü hala tartışmalıdır. Düşük duyarlılığı nedeniyle TDBT kullanıldığında, KUS da yapılması zorunludur (137, 138). Gerçekten de TDBT sonucu negatif olan hastaların bir bölümünde KUS, DVT'yi açıkça gösterir (139, 140).

Bununla birlikte, çoğu merkezde artık ÇDBT bulunmaktadır ve büyük ölçekli bazı sonlanım çalışmaları, en azından klinik olasılığın yüksek olmadığı hastalarda, negatif ÇDBT sonucunun PE'yi güvenle dışladığını göstermektedir (111, 122). KUS, ÇDBT kullanılırken de yararlı olabilir. KUS, PE'li hastaların % 30-50'sinde DVT'yi gösterir. (127, 128) PE şüphesi taşıyan hastalarda proksimal DVT bulunması, daha fazla inceleme gerektirmeksizin antikoagulan tedavi uygulanması için yeterlidir (129).

Bu nedenle, BT için görece kontrendikasyonların (böbrek yetersizliği, kontrast maddeye karşı alerji) söz konusu olduğu hastalarda BT'den önce KUS yapılması makul olabilir; böylece proksimal DVT'si olan hastalarda BT yapılmasının önüne geçilebilir (PE'de distal DVT bulunması açısından özgüllük belirgin ölçüde düşüktür) (130). PE'li hastalarda proksimal DVT'nin yineleyen VTE riskini artırdığı gösterilmiş olduğu için, KUS, risk gruplamasında rol oynayabilir (180).

2.3.5.4.V/Q SİNTİGRAFİSİNİN ROLÜ

V/Q sintigrafisinin yapılabildiği merkezlerde, bu yöntem, D-dimer düzeyi yüksek olan ve iyotlu kontrast maddeye karşı alerji ya da böbrek yetersizliği gibi BT açısından kontrendikasyonu olan hastalar için geçerli bir seçenektir. V/Q akciğer sintigrafisi (normal ya da yüksek olasılıklı), PE şüphesi olan acil servis hastalarının yaklaşık % 30-50'sinde tanı koydurucudur (96, 98, 181, 182). Kesin sonuca varılamayan hastaların sayısı, klinik olasılık göz önüne alınarak daha da azaltılabilir. Gerçektende, düşük olasılıklı akciğer sintigrafisi ve klinik açıdan düşük PE olasılığı bulunan hastalarda, PE prevalansı çok düşüktür (96, 173). Bu kombinasyonun NBA'si, alt bacak KUS'unda DVT görülmemesi ile daha da azaltılabilir. Bir çalışmada, bu kombinasyonla hastaların ek olarak % 24'ünde PE tanısı dışlanabilmiştir (183) ve tedavisiz bırakılan hastalarda 3 aylık tromboemboli riski yalnızca % 1.7 bulunmuştur (181). D-dimer, KUS, akciğer sintigrafisi ve klinik değerlendirmeyi bir araya getiren bir sonlanım çalışmasında, çalışmadaki hastaların %

89’unda PE tanısı kesin olarak konabilmiş ya da dışlanabilmiştir (183). İki tanı stratejisinin karşılaştırıldığı yakın zamanlı bir çalışmada, hastaların % 99’u pulmoner anjiyografi ya da BT olmaksızın, V/Q sintigrafisi, klinik olasılık ve KUS (bütün hastalarda başlangıç KUS’u ve seçilmiş hastalarda 1. haftada tekrarlanan KUS) kombinasyonu ile güvenli bir yaklaşım uygulanmıştır. PE’nin dışlandığı 611 hastadan yalnızca 6’sında(% 1.0, % 95 güven aralığı, % 0.5-2.1), izlem sırasında VTE gelişmiştir. Tekrarlanan KUS’un verimi çok düşük bulunmuştur (78 incelemeden yalnızca birinde DVT) (144).

Tablo 14. Tanı için öneriler

Öneri	Öneri Düzeyi	Kanıt Düzeyi
PTE şüphesi ile başvuran hastada şok veya hipotansiyon varsa		
Yüksek olasılıklı PTE düşünülen ve şok/hipotansiyonu olan hastalarda tanı için acil toraks BT anjiyografi ya da yatak başı EKO önerilir. Hangisinin tercih edileceği hastanın ve merkezin olanaklarına göre belirlenir.	I	C
Yüksek olasılıklı PTE düşünülen ve şok/hipotansiyonu olan hastalarda hasta BT’ye gidemeyecek kadar unstabilse hasta başı EKO veya alt ekstremitte USG ile tanı desteklenmeye çalışılmalı. Trombüs aranmalı, mümkünse transözefagiyal EKO düşünülmelidir.	IIB	C
AKS öntanısı ile katetere alınan unstabil hastalarda AKS dışlandıktan sonra PTE ayırıcı tanısı için pulmoner anjiyografi düşünülebilir.	IIB	C
PTE şüphesiyle başvuran hastada şok veya hipotansiyon yoksa.		
Onaylanmış tanı kriterleri kullanılmalıdır.	I	B
Klinik değerlendirme.		
Klinik olasılık belirleme kuralları uygulanmalı (Wells, Geneva)	I	B
D-Dimer		
Düşük-orta olasılıklı hastalarda D-Dimer istenmelidir. (Basitleştirilmiş kurallarda PTE olası değil hasta gurubuna denk düşer)	I	A
Düşük olasılıklı hastalarda ister ELISA gibi yüksek sensitiviteli ister Latex gibi daha düşük sensitiviteli yöntem kullanılsın, D-Dimer negatifse PTE dışlanmış kabul edilir	I	A
Orta olasılıklı hastalarda D-Dimer düşük sensitiviteli testte (Latex gibi) negatifse ileri tetkik düşünülebilir (ELISA kullanılmış ve D-Dimer negatifse ileri tetkike gerek yoktur.)	IIB	C
Yüksek olasılıklı hastalarda D-Dimer tetkiki istenmesi önerilmez. D-Dimer negatif bile olsa bu hastalarda PTE dışlanamaz.	III	B

Tablo 14. Tanı için öneriler (devamı)

Öneri	Öneri Düzeyi	Kanıt Düzeyi
BT Anjiyografi		
Düşük-orta olasılıklı PTE hastalarında normal BT anjiyografi, PTE'yi güvenle dışlar.	I	A
Düşük-orta olasılıklı PTE hastalarında normal BT anjiyografi, PTE yi güvenle dışlayabilir.	IIa	B
İzole subsegmenter pıhtı varlığında PTE tanısını doğrulamak için ileri tetkik gerekebilir.	IIb	C
V/Q Sintigrafisi	Öneri Düzeyi	Kanıt Düzeyi
Normal akciğer perfüzyon sintigrafisi PTE'yi dışlar.	I	A
Yüksek olasılıklı raporlanmış V/Q PTE tanısını doğrular.	IIa	B
Tanısal olmayan bir V/Q sonucunda alt ekstremitelerde USG'de trombüs yoksa ve hasta düşük olasılıklı PTE ise PTE dışlanır.	IIa	B
Alt ekstremitte kompresyon USG'si		
Bazı seçili hastalarda alt ekstremitte USG ile pıhtı varlığı durumunda ileri tetkik için uygun hastaların saptanması sağlanabilir.	IIb	B
Klinik PTE şüpheli hastalarda alt ekstremitte proksimalde DVT saptanırsa PTE doğrulanmış sayılır.	I	B
Eğer alt ekstremitte USG ile distal DVT tanısı konulursa PTE tanısını onaylamak için ileri tetkik gereklidir.	IIa	B
Pulmoner Anjiyografi		
Klinik değerlendirme ve tetkik sonuçlarının uyuşmadığı hastalarda tanı için pulmoner anjiyografi düşünülebilir.	IIb	C
MR Anjiyografi		
MR anjiyografi PTE dışlamada kullanılmalıdır.	III	A

2.3.5.5. EKOKARDİYOĞRAFİNİN ROLÜ

Ekokardiyografi, yüksek riskli olmayan PE şüphesinde önemli bir rol oynamaz. Gerçekten de, bu yöntemin duyarlılığı sınırlıdır (% 60-70 civarında) (155, 157, 184) ve negatif ekokardiyografi sonucu PE'nin dışlanması sağlamaz. Özgüllüğü % 90 civarında ve klinik açıdan PE olasılığının orta ya da yüksek olduğu hastalarda sağ ventrikül işlev bozukluğu bulgularını gösteren bir ekokardiyografi, kuramsal olarak, tanının doğrulandığını düşündürmeye yetecek ölçüde yüksek bir inceleme sonrası PE olasılığı verir.

Tablo 15. Onaylanmış tanı kriterleri (non invaziv testlere dayalı): Şok ve hipotasyonu olmayan hastalarda klinik olasılıklar.

Tanı Kriterleri	PTE Klinik Olasılığı				
	Düşük	Orta	Yüksek	PTE olası değil	PTE olası
PTE Dışlanması					
D-Dimer					
Negatif sonuç (yüksek sensitiviteli yöntem ELISA gibi)	+	+	-	+	-
Negatif sonuç (Daha az sensitiviteli yöntem Latex gibi)	+	+ -	-	+	-
BT Anjiyografi					
Normal çok dedektörlü BT (başka tetkik yok)	+	+	+ -	+	+ -
V/Q Sintigrafisi					
Normal akciğer perfüzyonu	+	+	+	+	+
Normal akciğer perfüzyonu ve normal alt ekstremité USG sonucu	+	+ -	-	+	-
PTE Tanı Teyidi					
BT Anjiyografide en azından segmental PTE var	+	+	+	+	+
Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi	+	+	+	+	+
Alt ekstremité USG'de proksimal DVT var	+	+	+	+	+

Bununla birlikte klinisyenlerin çoğu, aylarca sürecektir antikoagulan tedaviye başlamadan önce, tanının doğrulanması için muhtemelen, pıhtıya ilişkin daha doğrudan kanıt arayacaktır. Bu nedenle, yüksek riskli olmayan PE’de ekokardiyografinin başlıca rolü, orta ya da düşük risk kategorilerinden oluşan prognostik gruplamayı sağlamasıdır.

2.3.5.6. BELİRSİZ KONULAR

PE tanısındaki önemli ilerlemeye rağmen, hala bazı belirsiz konular vardır. ÇDBT’de tek bir subsegmental defektin tanısal değeri ve klinik önemi halen tartışmalıdır. (103) Bu nedenle, daha fazla tetkik yapma, tedavi uygulama ya da çekimser kalma arasında verilecek karar hasta özelinde ele alınmalıdır. Benzer şekilde, klinik olasılığın yüksek olduğu hastalarda yalancı negatif ÇDBT incelemelerinin bildirilmesine karşın, bu hastalarda daha fazla inceleme yapılmasının gerekip gerekmediği konusu belirsizdir. Özellikle pulmoner anjiyografi, PE tanısında artık altın standart olarak kabul edilmemektedir. KUS’un şüpheli PE’deki rolü ve maliyet-etkinliği de daha fazla açıklığa kavuşturulmalıdır

2.4. PROGNOTİK DEĞERLENDİRME

2.4.1. HEMODİNAMİK DURUMUN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Akut PE’de şok ve hipotansiyonun prognostik önemine ilişkin mevcut kanıtlar yakın zamanda gözden geçirilmiştir (185). Veriler en fazla ICOPER ve Pulmoner Embolide Tedavi ve Prognoz Çalışması [MAPPET] kayıt sistemi gibi gözlemsel çalışmalardan elde edilmiştir. ICOPER verilerinin post analizinde, tüm nedenlere bağlı 90 günlük mortalitenin, sistolik kan basıncı (SKB) < 90 mmHg olan hastalarda % 52.4 (% 95 güven aralığı, % 43.3-62.1), buna karşılık normotansif hastalarda % 14.7 (% 95 güven aralığı, % 13.3-16.2) olduğu saptanmıştır (186). MAPPET verilerine göre, SKB’de en azından 15 dakika süreyle en az 40 mmHg’lık düşme olması ya da SKB’nin < 90 mmHg olması şeklinde tanımlanan sistemik hipotansiyon, şok ile karşılaştırıldığında, hafif düşük bir risk taşıyor gözükmemektedir (hastanede tüm nedenlere bağlı mortalite, sırasıyla % 15.2’ye karşılık % 24.5) (187). Bununla birlikte, beklenen mortalite yine de çok yüksektir

ve bir hastanın, acil agresif tedaviye başlanmasını gerektiren yüksek riskli PE kategorisinde sınıflandırılmasını haklı kılar (188).

PE’li bir hastada, senkop ve kalp durması gelişebilir. Çoğu olguda, böyle bir atak, yüksek riskin göstergesi olan persistan sistemik hipotansiyon ve/veya şoka bağlıdır. Bilinci hemen yerine gelen ve kan basıncı stabil olan az sayıda hastada, risk değerlendirmesi her olguya göre ayrı yapılmalıdır. Sağ ventrikül işlev bozukluğu ve sağ kalpte yüzen ya da proksimal ven yerleşimli trombüslere bağlı, yakın görünen bir emboli olasılığının olup olmadığı da dikkate alınmalıdır.

2.4.2. SAĞ VENTRİKÜL İŞLEV BOZUKLUĞUNUN BELİRTEÇLERİ

Tablo 16. RV işlev bozukluğunu düşündüren ekokardiyografi bulguları.

Yazar	Sayı	Ekokardiyografi ölçütleri	Hasta özellikleri	Erken mortalite RVD (+)’e karşı RVD (-)
Goldhaber ve ark. (189)	101	Normotansif	RV hipokinezisi ve dilatasyon	% 4.3’e karşı % 0
Ribeiro ve ark. (190)	126	Normotansif ve hipotansif	Sağ ventrikül işlev bozukluğu	% 12.8’e karşı % 0
Kasper ve ark (187)	317	Normotansif ve hipotansif	RV > 30 mm ya da TY > 2.8 m/sn	% 13’e karşı % 0.9
Grifoni ve ark. (156)	162	KB $\geq$ 100 mmHg	Aşağıdakilerden en az biri: -RV > 30 mm ya da RV/LV > 1 -Paradoks septal sistolik hareket -AcT < 90 msn ya da TYDG > 30 mmHg	% 4.6’ya karşı % 0
Kucher ve ark. (191)	1035	KB $\geq$ 90 mmHg	RVD	% 16.3’e karşı % 9.4

Sağ ventrikül işlev bozukluğunu düşündüren ekokardiyografi bulguların, PE'li hastaların en az %25'inde ortaya çıktığı bildirilmiştir (192). Bir meta-analizde, sağ ventrikül işlev bozukluğu ile ilgili ekokardiyografi bulguları olan hastalarda PE'ye bağlı mortalite riskinin iki kat yüksek olduğu saptanmıştır (124). Yedi çalışmadan ikisi, PE'li normotansif hastalarda risk tahminini içermektedir (156, 189). Böyle hastalarda sağ ventrikül işlev bozukluğunun duyarlılığı % 56-61 olup, PE'ye bağlı erken mortalitede % 4-5'lik bir mutlak artış ile ilişkili bulunmuştur (124). Daha da önemlisi, bildirilen serilerin çoğunda ekokardiyografi bulguları normal olan hastalarda sonlanım mükemmel, PE'ye bağlı mortalite < % 1'dir (156, 187).

Ne yazık ki, yayımlanmış çalışmalarda RV dilatasyonu, hipokinezi, artmış RV/LV çapı oranı ve trikuspit regurjitasyonu jet akım hızında artışı da içeren sağ ventrikül işlev bozukluğuna ait farklı ekokardiyografi bulguları kullanılmıştır (191, 192). (Tablo 16). Bu nedenle, ekokardiyografide sağ ventrikül işlev bozukluğunun herkes tarafından kabul edilmiş bir tanımı yoktur; yalnızca bütünüyle normal bir sonuç, düşük riskli PE açısından tanımlayıcı kabul edilmektedir. Bazı çalışmalar da RV basıncı aşırı yüklenmesinin ekokardiyografi bulguları (artmış trikuspit yetersizliği doruk gradyanı ve sağ ventrikül ejeksiyonu akselerasyon süresinde kısalma gibi), bir hastanın sağ ventrikül işlev bozukluğu sınıfına ayrılması için yeterli kabul edildiğinden, bu durum özellikle önemlidir (156). Sağ ventrikül işlev bozukluğuna ek olarak ekokardiyografi de, her biri PE'de ikiye katlanmış mortalite riskine işaret eden iki özgül belirteçi tanımlayabilir; açık foramen ovale aracılığıyla sağdan sola şant ve sağ kalpte trombüs varlığı (167, 193).

2.4.4.BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

Pulmoner anjiyografide kontrastlı, EKG'ye bağlı olmayan spiral BT kullanımı, sağdan sola ventrikül boyutları oranının değerlendirilmesine olanak tanır; ancak RV işlevi hakkında doğrudan bilgi vermez. TDBT ile RV ve LV'nin en uzun minor ekseninin belirlenmesi, ilgili yatay torasik düzlemlerin görülmesini gerektirir.

PE tanısı doğrulanmış ve başlangıçta stabil olan 120 hastanın % 58'inde RV/LV oranı > 1.0 bulunmuştur ve PE'ye bağlı 30 günlük mortaliteye göre PPD % 10'dur. (% 95 güven aralığı, % 2.9-17.4).

Bir arada kullanılan > 1.0 değerinde RV/LV ile BT'de $> \% 40$ değerindeki vasküler obstrüksiyon indeksi, PE'ye bağlı 3 aylık mortalite için PPD'yi $\% 18.8$ 'e çıkarmıştır. Olaysız bir sonlanım için, ≤ 1.0 değerindeki RV/LV oranının prediktif değeri $\% 100$ 'dur. ($\% 95$ güven aralığı, $\% 94.3-100$) (194). Aynı grup tarafından yapılan iki çalışmada, 16 detektörlü BT ile elde edilen sonuçlar bildirilmiştir. Bir pilot çalışmada, kalbin yeniden formatlanmış, EKG'ye bağlı olmayan dört odalı görüntüsünden ölçülen RV/LV oranı 0.9 bulunmuştur. Prognozu daha kötü olan PE'li hastaların belirlenmesinde aksiyel görüntüler kullanılarak yapılan ölçümlerden biraz daha iyidir (195). 431 hastayı içeren bir izlem çalışmasında, PE'li hastaların $\% 64$ 'ünde ≥ 0.9 değerinde bir RV/LV oranı saptanmıştır. 30 günlük mortalite için NPD ile PPD sırasıyla $\% 92.3$ ve $\% 15$ bulunmuştur. Otuz günlük ölümün tahmininde ≥ 0.9 değerindeki RV/LV risk oranı, pnömoni, kanser, KOAH ve yaş gibi diğer risk faktörleri için yapılan düzeltmeden sonra $5,17$ bulunmuştur ($\% 95$ güven aralığı, $1.63- 16.35$; $p = 0.005$) (196).

Daha küçük hasta topluluklarına ilişkin bildirimler göz önüne alındığında, çalışmaların çoğu BT görüntülemenin, PE tanısı doğrulanmış hastalarda risk gruplamasına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (197). En fazla değer taşıdığı konu, görüldüğü kadarıyla, RV dilatasyonu olmamasına dayanarak düşük riskli hastaların tanımlanmasıdır. Ventriküller arası septum şekli ya da pulmoner arter boyutları gibi BT ile elde edilen diğer indekslerin prognostik değeri olduğu saptanmamıştır; BT ile elde edilen daha karmaşık bir vasküler obstrüksiyon indeksinin değeri ise belirsizdir (198, 199).

2.4.5.BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİD

Ventrikül işlev bozukluğu, beyin natriuretik peptidin (BNP) salınmasına yol açan artmış miyokart gerilmesiyle ilişkilidir. Akut PE'de BNP ya da N-terminal proBNP (NT-proBNP) düzeylerinin, sağ ventrikül işlev bozukluğu ve hemodinamik bozulmanın ağırlığını yansıttığını gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (200, 201).

Yeni alışmalar, sağ ventrikül işlev bozukluğu belirteçleri olarak BNP ya da NT-proBNP'nin, ekokardiyografi ile elde edilenlere ek olarak prognostik bilgi sağladığını düşündürmektedir (201, 202). Yükselmiş BNP ya da NT-proBNP kontrasyonları daha kötü sonlanım ile ilişkili olduğu halde, bunların PPD'si düşüktür ($\% 12-26$). Öte yandan,

düşük BNP ya da NT-proBNP düzeyleri, kısa vadedeki mortalite açısından prognozu iyi olan ya da komplikasyonlu bir klinik sonlanım gösteren hastaların belirlenmesin de güvenle kullanılabilir (NPD % 94-100) (32, 203, 204).

2.4.6.RV İŞLEV BOZUKLUĞUNUN DİĞER BELİRTEÇLERİ

Jugüler ven dolgunluğu, kalp tamponatı ya da mediastinal tümörlerden kaynaklanmıyorsa, PE'li hastalarda sağ ventrikül işlev bozukluğunun güvenilir bir bulgusu olabilir. Triküspit regurjitasyonu üfürümü ve RV galosu gibi diğer klinik bulgular daha öznelidir. Bu nedenle yanıltıcı olabilir RV zorlanmasına ilişkin EKG'de V1-V4 derivasyonlarında ters T dalgası, V1 derivasyonunda QR paterni, klasik S1Q3T3 paterni ve tam olmayan ya da tam sağ dal bloğu gibi yeni ortaya çıkan bulgular yararlı olmakla birlikte, sınırlı duyarlılığa sahiptirler (205, 206, 207). Sağ kalp kateterizasyonu, RV dolum basınçlarının ve kalp debisinin doğrudan değerlendirilmesine olanak verir; ancak akut PE'de risk gruplaması için rutin kullanımı tavsiye edilmemektedir.

2.4.7. MİYOKART HASARI BELİRTEÇLERİ

2.4.7.1. KARDİYAK TROPONİNLER

Masif pulmoner emboli nedeniyle kaybedilen hastaların otopsisinde, koroner arterlerin açık olmasına rağmen gelişen transmural RV enfarktüsü saptanmıştır (208, 209). Bazı gözlemsel çalışmalarda, PE'de yükselmiş kardiyak troponin düzeyleri bildirilmiştir (202, 210, 211, 212). RV miyokardı aslında tek kaynak olmayabilir; buna karşılık, artmış plazma troponin düzeylerinin, PE'li hastalarda daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu defalarca bildirilmiştir (213).

Daha önceki bir çalışmada, > 0,1 ng/mL olarak tanımlanan pozitif troponin T testi prevalansının, masif olmayan, submasif ve klinik olarak masif PE'li hastalarda sırasıyla % 0-35 ve % 50 olduğu bildirilmiştir (214). Pozitif troponin T testi hastanede % 44 düzeyinde mortalite ile ilişkili bulunurken, negatif troponin T için bu oran % 3'tür (olasılık oranı , 15.2; % 95 güven aralığı, 1.2-190.4). Bir başka çalışmada, troponin I ve T düzeyleri hem hastanedeki mortalite hem de komplikasyonlu klinik seyir ile bağıntılı

bulunmuştur (215). Ayrıca, troponin T için 0.01 ng/mL kadar düşük sınır değerlerinin kullanıldığı PE'li hastalarda hastanedeki mortalitenin artmış olduğu bildirilmiştir (OO, 21,0; % 95 güven aralığı, 1,2-389,0) (216). Uygulamadan 6-12 saat sonra, tekrar kan örneği alınması düşünülmelidir; çünkü başlangıçta negatif olan sonuçlar pozitifleşebilir ve bunun, prognostik açıdan önemi olabilir (216). Büyük bir tedavi çalışmasından köken alan bir alt çalışmada, submasif PE'li 458 hastadan elde edilen veriler analiz edilmiş ve bu hastaların % 13,5'inde, klinik tablonun ortaya çıkmasından sonraki 24 saat içinde ölçülen kardiyak troponin I düzeylerinin > 0,5 ng/mL olduğu bulunmuştur. Kardiyak troponin yükselmesi, üç aylık izlemde bütün nedenlere bağlı ölümden 3,5 kat yüksek riskle ilişkili bulunmuştur (% 95 güven aralığı, 1.0-11.9) (217).

Akut miyokart infarktüsüne işaret eden düzeylere karşılık gelen cTnI > 2.3 mg/L prevalansı % 3.5'tir (% 95 güven aralığı, 2.0-5.6). Çalışmaların çoğunda, PE'ye bağlı erken mortalitede artmış troponin düzeylerinin PPD ve NPD'si % 12-44 aralığında bildirilmiştir ve NPD, uygulanan çeşitli yöntemler ve sınır değerlerine bakılmaksızın çok yüksektir. (% 99-100). Yakın zamanlı bir meta-analiz, yükselmiş troponin düzeylerinin, hemodinamik açıdan stabil hasta alt grubunda artmış mortalite ile ilişkili olduğunu doğrulanmıştır (OO, 5.9; % 95 güven aralığı, 2.7-12.9) (213).

2.4.7.2.MİYOKART HASARININ YENİ BELİRTEÇLERİ

Akut PE'de miyokart hasarının diğer biyolojik belirteçlerinin prognostik değeri ile ilgili az sayıda bildirim vardır. Yakın zamanda, miyokart hasarının erken dönem belirteçlerinden biri olan kalp tipi yağ asidi bağlayıcı proteinin (H-FABP), kullanılmaya başlanmıştır. Başvuruda PE risk sınıflamasında, troponin ya da miyogloblin ölçümlerinden üstün olduğu bildirilmiştir. H-FABP'nin > 6 ng/mL düzeyinde, PE'ye bağlı erken mortalite için PPD ve NPD'sinin sırasıyla % 23-37 ve % 96-100 olduğu saptanmıştır (218, 219).

2.4.8. MİYOKART HASARI BELİRTEÇLERİNİN VE RV İŞLEV BOZUKLUĞUNUN KOMBİNASYONU

Troponin ve NT-proBNP'nin eşzamanlı ölçümlerinin normotansif PE'li hastaları daha doğru sınıflandığı bulunmuştur. Hem kardiyak troponin T hem de NT-proBNP düzeylerinin yüksek olduğu grupta PE ile ilişkili 40 günlük mortalite % 30'u aşmıştır. Yalnızca NT-proBNP yükselmesi olan hastalarda orta düzeyde bir mortalite (% 3.7) saptanmıştır; her iki biyolojik belirteç düzeyinin de düşük olması ise kısa vadedeki prognozun iyi olduğunu göstermiştir (202). Alternatif bir yaklaşım, troponin testinin ekokardiyografi ile birlikte kullanılmasıdır. Bir çalışmada, > 0,1 ng/mL düzeyinde kardiyak troponin I ile ekokardiyografide $\geq 0,9$ değerindeki RV/LV oranının bir arada kullanılmasıyla, 30 günlük bütün nedenlere bağlı mortalitenin % 38 olduğu bir alt grup belirlenmiştir (220).

Miyokart hasarına ilişkin biyokimyasal bulguların olmadığı grupta korunmuş RV işlevi, prognozun mükemmel olduğu hastaları belirlemiştir (210, 220, 221). Mevcut veriler, yüksek riskli olmayan PE'li hastalarda tedavi kararının verilmesinde, belirteçler için belirli sınır değerlerinin önerilmesine olanak sağlamamaktadır. Devam eden, çok merkezli, randomize bir çalışmada, ekokardiyografide sağ ventrikül işlev bozukluğu bulguları ve anormal troponin düzeyleri olan normotansif hastalarda trombolizin potansiyel yararı değerlendirilmiştir.

2.4.8. MİYOKART HASARI BELİRTEÇLERİ VE EK RİSK BELİRTEÇLERİ.

Rutin klinik ve laboratuvara ilişkin değerlendirme sırasında derlenen çeşitli değişkenlerin PE'de prognostik önemi vardır. Bunların pek çoğu, indeks PE atağının ciddiyetinden çok, daha önceden var olan durum ve hastadaki bireysel komorbiditeler ile ilişkilidir. Örneğin; ICOPER kayıt sisteminde yaşı > 70 olması, kanser, konjestif kalp yetersizliği ve kronik obstrüktif kalp hastalığı prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (30). Klinik ve laboratuvara dayalı başka özellikler de araştırılmış ve prognostik gruplama için risk puanları öne sürülerek (180, 222), bunların geçerlilikleri sınanmıştır (223, 224). Bu risk puanlarında prognozla ilişkili klinik değişkenler ve/veya laboratuvar belirteçleri kullanılır. Bunlardan bazıları, erken taburcu edilmeye ve ayaktan tedavi

görmeye aday olan düşük riskli hastaların belirlenmesini amaçlar (180, 223, 225). Diğer modeller, daha yoğun tedaviden yarar görebilecek yüksek riskli hastaların saptanmasına yöneliktir (210, 216).

Cenevre prognostik skoru sekiz puanlı bir sistem ve istenmeyen sonlanımla ilgili altı tahmin etmeni kullanır: kanser ve hipotansiyon (< 100 mmHg), her biri 2 puan; kalp yetersizliği, önceden geçirilmiş DVT, arteriyel hipoksemi) ve ultrasonografi ile kanıtlanmış DVT, her biri 1 puan (180). Erkek olmak, taşikardi, hipotermi, zihinsel durum değişikliği, düşük arteriyel oksijen saturasyonunun da klinik prognostik belirteçler olduğu belirlenmiş ve bunlar, risk değerlendirme ile ilgili klinik modelde kullanılmışlardır (222).

Çok düşükten başlayıp çok yükseğe varan beş risk sınıfına ayıran bir puan elde etmek için, 11 klinik değişken kullanılmıştır. (Tablo 17).

Bir başka çalışmada, 1500 g/L'nin altındaki D-dimer düzeylerinin, artmış serum kreatinin düzeylerinin de, akut PE'li hastalarda anlamlı prognostik öneme sahip olduğu bildirilmiştir (226, 202). Bir başka çalışmada, 1500 g/L'nin altındaki D-dimer düzeylerinin, bütün nedenlere bağlı 3 aylık mortalite tahmininde % 99 NPD'ye sahip olduğu bulunmuştur (227).

Tablo 17. PESI (Pulmoner embolizim şiddet indeksi) Orijinal ve basitleştirilmiş

Değişken	PESI	sPESI
Yaş	Yaş	> 80 yaş 1
Erkek	10	-
Kanser	30	1
Kalp yetersizliği	10	1
Kronik akciğer hastalığı	10	
Kalp atım hızı > 110/ dak	20	1
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg	20	1
Solunum hızı $\geq$ 30/dak	20	-
Vücut sıcaklığı < 36°C	20	-
Oryantasyon bozukluğu, letarji, stupor, koma	60	-
SaO ₂ < % 90	20	1
Risk skoru 30 günlük mortalite riski		
Sınıf I: $\leq$ 65 puan çok düşük (% 0–1.6)	0 puan = 1.0 % 30 günlük mortalite riski (% 95CI 0.0% 2.1%) $\geq$ 1 puan = 10.9 %30 günlük mortalite riski (% 95 CI 8.5%–13.2%)	
Sınıf II: 66–85 puan düşük (% 1.7–3.5)		
Sınıf III: 86–105 puan orta (% 3.2–7.1)		
Sınıf IV: 106–125 puan yüksek (% 4.0–11.4)		
Sınıf V: > 125 puan çok yüksek (% 10–24.5)		

2.4.9. PLAZMA LAKTAT DÜZEYİ

Laktat, doku hipoksemisini yansıtan bir belirteçtir. Anaerobik şartlarda, oksidatif fosforilasyon mümkün olmadığından, ATP glikoliz yolu ile piruvatın laktata dönüşümü sırasında üretilir. Anaerobik glikoliz sistemik oksijen taşınması ve oksijen tüketimi arasında dengesizliğe ve laktik asit birikimine neden olmaktadır. Laktat üretimi hipoksemi ve hipoperfüzyon durumunda artmaktadır. Plazma laktat seviyesi genellikle sepsis ve travmalı hastalarda risk belirlenmesinde kullanılmaktadır (7, 228, 229). Kan gazı cihazları kullanılarak hızlı ve güvenilir bir şekilde analiz edilebilir (230). Laktatın

genel durumu kritik olan kardiyak arrest, sepsis ve travmalı hastalarda ölüm riskini gösteren bir belirteç olduğu bilinmektedir (231, 232). Şoktaki hastalarda seri kan laktat düzeyi takibinin tedavi cevabını değerlendirmede yararlı olduğu, başlangıç değerine göre %5'lik azalma olmasının şokun geri dönebileceği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (233). Hastaneye akut olarak başvuran hastalarda kan laktat düzeyinin hastane mortalitesini öngörmeye etkisini değerlendiren çalışmada, kan laktat düzeyinin özellikle seri olarak ölçümünün risk değerlendirilmesinde faydalı olduğu, laktat seviyesinin 2.5 mmol/l'in üzerinde olduğu hastalarda klinik kötüleşme açısından yakın takibin gerektiği, laktat seviyesi başlangıçta düşük olsa bile takip edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Laktat düzeyinin arteriyel ve venöz kan örneklerinde benzer değerlerde ve kabul edilebilir olduğu bu nedenle venöz kanda bakılmasının tercih edilmesi gerektiği belirtilmiştir.

Vanni S ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; pulmoner emboli tanısı konan hastalarda yüksek plazma laktat seviyeleri; şok ve hipotansiyon veya RV disfonksiyonundan bağımsız olarak yüksek ölüm riski ve olumsuz sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Bu akut pulmoner emboli hastaların da yüksek plazma laktat düzeyleri ve kısa vadeli mortalite arasındaki bir ilişkiyi gösteren prospektif bir çalışmadır (8). Pulmoner embolide plazma laktat düzeyi 2 mg / L eşit veya yüksek olan hastalar yüksek mortalite oranına (% 17.3) sahip bulunmuştur. Bu değer Avrupa kardiyoloji derneklernin klavuzlarında önerilen değerdir (234). Laktat seviyesinin tek başına heparin tedavisinden daha agresif tedavi yaklaşımı gerektirecek normotansif pulmoner emboli hastalarını tanımlamada yararlı bir parametre olduğu vurgulanmıştır.

2.4.10.PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME STRATEJİSİ

PE tanısıyla eşzamanlı olarak, risk sınıflaması ve tedavi kararının verilmesinde prognostik değerlendirme yapılması gerekir. PE'de risk gruplamasının aşamaları vardır; hemodinamik durum değerlendirmesi ile başlar ve laboratuvar testlerinin yardımıyla devam eder. Şok ya da persistan arteriyel hipotansiyon varlığında, yüksek riskli PE tanısı konur ve bu, özgül tedavi gerektiren, yaşamı tehdit eden acil bir durumdur (191, 235).

Şok veya hipotansiyonu olmayan hastaların olumsuz erken sonuç riski yüksek değildir. Grupta PE tanısı onaylandıktan sonra bu tedavi stratejisi ve hastanede yatış süresini etkileyebilir, bu nedenle bir risk sınıflaması düşünülmelidir. Bu hastalarda, risk

değerlendirmesi, orta ve düşük risk arasındaki ayrım, bir klinik prognostik skor, tercihen PESI veya sPESI, (basitleştirilmiş sürümü) ile başlamalıdır.

PESI Sınıf I ya da II ya da (basitleştirilmiş PESI 0) ise olumsuz sonuç azdır. Öte yandan PESI sınıf III-V olan hastaların 30 günlük mortalitesi % 24.5 ve sPESI ≥ 1 olanlar % 11'dir. Buna göre, normotansif hastalarda PESI Sınıf $\geq III$ ve sPESI I Sınıf ≥ 1 bir ara-risk grubunu teşkil etmektedirler.

Bu kategori içerisinde, daha fazla risk değerlendirmesi PE kaynaklı akut basınç yüküne yanıt olarak oluşan RV durumu dikkate alınmalıdır. Dolaşımda yüksek kardiyak biyobelirteç seviyeleri (pozitif kardiyak troponin testi) ve (ekokardiyografi veya BT anjiyografi) ile RV disfonksiyonu gösteren hastaları, bir ara-yüksek-risk kategorisinde sınıflandırılır gerekir.

Sağ ventrikül işlev bozukluğu ya da miyokart hasarı ile ilgili kanıt bulunmayan, hemodinamik açıdan stabil hastalarda düşük riskli PE söz konusudur. Yüksek riskli olmayan PE'nin söz konusu olduğu bir hasta, miyokart işlev bozukluğu belirteçlerinden en az biri ve miyokart hasarı belirteçlerinden en az biri değerlendirilmişse, düşük riskli PE kategorisine alınabilir. Rutin olarak toplanan klinik veriler ve laboratuvar verilerinin de, ağırlıklı bir puana entegre edilmeleri halinde, akut PE'de prognostik değeri olabilir (Tablo 18).

Tablo 18. Tavsiyeler; prognostik değerlendirme

Tavsiyeler; prognostik değerlendirme	SINIF	DÜZEY
• Yüksek riskli ve yüksek riskli olmayan PE'ye bağlı erken mortalite gözlenen hastaların ayrımı için şüpheli ve/veya doğrulanmış PE'ye yönelik olarak başlangıçta, şok ve hipotansiyon varlığına dayalı risk sınıflaması yapılması tavsiye edilmektedir	I	B
• Yüksek riskli olmayan PE hastalarının, görüntülemeye ve sağ ventrikül işlev bozukluğu ile miyokart hasarı belirteçlerine dayanarak, orta ya da düşük riskli PE alt gruplarına ayrılması düşünülmelidir	IIa	B

Hastanın aynı zamanda önceden var olan durumunu ve komorbiditelerini de göz önüne alan böyle bir puan, aksi takdirde düşük riskli PE grubunda olabilecek hastaların erken taburcu edilmesini ve ayaktan tedavisini düşünürken yardımcı olabilir.

PE, tanımlanabilir zemin hazırlayan herhangi bir etken olmaksızın da ortaya çıkabilir; ancak bu etkenlerden biri ya da daha fazlası genellikle belirlenebilir (ikincil PE).

Tablo 19. PE hastalarında erken mortalite riskine göre sınıflandırma.

Erken mortalite riski		Risk parametresi ve skoru			
		Şok ve hipotansiyon	PESI Sınıf III-V veya sPESI > 1	RV disfonksiyon bulgusu (EKO, BT)	Kardiyak labaratuvar bulgusu
Yüksek		+	+	+	+
Orta	Orta-yüksek	-	+	Her ikisi(+)	
	Orta-düşük	-	-	Biri veya hiçbiri(+)	
Düşük		-	-	Her ikisi (-) ise isteğe bağlı değerlendirme.	

Pulmoner arter yatağının embolik tıkanma yükünün anatomik dağılımı, anjiyografi (Miller ve Walsh puanları, 149, 151) spiral BT (obstrüksiyon indeksi) (194) ya da akciğer sintigrafisi (236) ile değerlendirilebilir. Buna karşılık, risk gruplamasında anatomik değerlendirme, PE'nin işlevsel (hemodinamik) sonuçlarına dayalı değerlendirmeye göre daha az anlam taşır ve günümüzde prognostik amaçlarla kullanılması tavsiye edilmemektedir.

2.5. PULMONER TROMBOEMBOLİZİM TEDAVİSİ

Yüksek riskli PE hastalarında ortaya çıkan akut RV yetersizliği sonucu gelişen düşük sistemik output önde gelen ölüm nedenlerindendir. Bu nedenle, destekleyici tedavi PE ve RV yetersizliği olan hastalarda hayati önem taşımaktadır.

Deneyisel çalışmalarda, agresif hacim genişletme tedavilerin hiçbir faydası görülmemiştir. Aksine sağ ventrikül fonksiyonunu bozarak refleks mekanizmaların devreye girmesi ile kontraktilitesi bozulur. (237) Öte yandan, mütevazı sıvı (500 mL) tedavisi düşük kardiyak indeksli ve normal kan basıncı hastalarda kardiyak indeksi artırmak için yardımcı olabilir (238).

Vazopresörlerin kullanımı farmakolojik, cerrahi ya da girişimsel tedavi reperfüzyon ile paralel olarak, çoğu zaman gerekli değildir. Norepinefrin periferik vasküler alfa-reseptör stimülasyonu ile sistemik kan basıncı artışı neden olur. Ayrıca direkt pozitif inotropik etkisi yoluyla RV koroner perfüzyon değiştirerek RV işlevini artırabilir. Kullanımı muhtemelen hipotansif hastalarda sınırlı olmalıdır. Küçük seriler sonuçlarına dayanarak, dobutamin ve/veya dopamin kullanılması, düşük kardiyak indeks, normal kan basıncı PE li hastalarda düşünülebilir. Ancak, fizyolojik değerlerin üzerinde kardiyak indeksi yükselterek ventilasyon-perfüzyonu şiddetlendirebilir (239). Vazodilatörler pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler direnci azaltır ancak ana sorun sistemik (damar içi) uygulama sonrası pulmoner damar için bu ilaçların yeterince özgül olmayışıdır.

Hipoksemi ve hipokapni PE hastalarında sık karşılaşılan bir durumdur, ancak çoğu durumda orta şiddette vardır. Sağ atrial basınç - sol atriyal basıncı aştığında gelişen patent foramen ovaleye bağlı şant nedeni ile hipoksemiye kötüleştirilebilir (240). Hipoksemi genellikle oksijen verilmesi ile düzeltilir.

Mekanik ventilasyon gerektiğinde, olumsuz hemodinamik etkileri sınırlamak için alınması gereken önlemler vardır. Özellikle, mekanik ventilasyon tarafından uyarılan pozitif intratorasik basınç, venöz dönüşü azaltarak ve masif PE hastalarında RV yetersizliğini kötüleştirir. Bu nedenle, pozitif ekspiryum sonu basınç dikkatli uygulanmalıdır. Düşük tidal hacimler (yaklaşık 6 ml / kg ideal vücut ağırlığı) kullanılmalıdır. Plato basıncını, 30 cm H₂O'nin altında tutmak gerekir. Deneyisel kanıtlar ekstrakorporeal kardiyopulmoner desteğin masif PE'de etkili bir prosedür olabileceğini düşündürmektedir (241).

2.5.3 ANTİKOAGULAN TEDAVİ

Akut PE hastalarında, antikoagulan tedavi hem erken ölüm ve tekrarlayan semptomatik hem de ölümcül VTE'nin önlenmesi amacıyla, tavsiye edilir. Antikoagulan standart süresi en az 3 ay olmalıdır. Bu dönemde, akut faz tedavisi için parenteral antikoagülasyon fraksiyone olmayan heparin (UFH), düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH), veya fondaparinux olarak ilk 5-10 gün içinde uygulanmalıdır. Parenteral tedavi kesilmeden vitamin K antagonisti (VKA) başlanmalıdır. Dabigatran ve Edoksaban alternatif olarak kullanılabilecek yeni oral antikoagulanlardır.

Fraksiyone olmamış heparin, antikoagulan etkisini antitrombin III üzerinden gösterir. Yarılanma ömrü 0,5-3 saat arasındadır. İntravenöz (İV) infüzyon veya subkutan (SC) enjeksiyon yoluyla uygulanır. Heparin, yarı ömrünün kısa olması, aPTT ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötralize olabilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda DMAH'lere göre daha avantajlıdır. Heparinin terapötik indeksi çok dar olduğundan antikoagulan etkisi ve kanama riski, aPTT ile yakından izlenmelidir. aPTT'nin normal değeri 25-35 saniyedir. Önerilen hedef aPTT değeri hastanın bazal değerinin 1,5-2,5 katı olmalıdır. aPTT istenen düzeye çıkana kadar ilk 24 saat boyunca her altı saate bir aPTT değeri ölçülür. aPTT istenen düzeye ulaştıktan sonra günlük ölçümlere geçilir. Vücut ağırlığına göre UFH uygulaması Tablo 20'de gösterilmiştir (74).

UFH mutlak kontrendikasyonları: Sodyuma karşı aşırı duyarlılık, ağır trombositopeni, dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanama ve intrakraniyal kanama kuşkusu olarak kabul edilir. UFH yan etkileri: Heparin direnci, heparine bağlı trombositopeni, deri döküntüleri, osteoporoz (osteoklastları aktifler, osteoblastları baskılar), hiperkalemi (aldosteron salınımını azaltır), kanamalar(en sık), hipersensitivite reaksiyonları (ürtiker, rinit, astım, anjionörotik ödem, ateş, titreme, fenalık hissi, taşikardi, takipne, siyanoz ve şok) (74).

Tablo 20. Düşük molekül ağırlıklı heparin ve pentasakarit (fondaparinux).

	Doz	Aralık /saat
Enoksoparin	1 mg/kg/	12
	veya 1.5 mg/kg/	24
Dalteparin	100 IU/kg	12
	veya 200 IU/kg	24
Nadroparin	86 IU/kg	12
	veya 171 IU/kg	24
Tinzaparin	175 U/kg	24
Fondaparinux	5 mg ,< 50 kg	24
	7.5 mg 50–100 kg	
	10 mg > 100 kg	

Tablo 19. Vücut ağırlığına göre unfraksiyone heparin uygulaması

Değişken	Heparin dozu
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus, sonra 18 IU/kg /saat infüzyon
aPTT < 35 sn (1.2 x kontrol)	80 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 4 IU/kg/saat artır.
aPTT 35-45sn(1.2-1.5 x kontrol)	40 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 2 IU/kg/saat artır
aPTT 46-70 sn (1.5-2.3 x kontrol)	Heparin dozlarında değişiklik yapma
aPTT 71-90 sn (2.3-3.0 x kontrol)	İnfüzyon hızını 2 IU/kg/saat azalt
aPTT > 90 sn (> 3.0 x kontrol)	İnfüzyonu 1 saat durdur, sonra infüzyon hızını 3 IU/kg/saat azalt

Trombolitik tedavi verilmesi planlanan akut masif PTE, ağır böbrek yetersizliği olan (kreatinin klirensi < 30 ml/dk), kanama riski yüksek olgular ve aşırı şişman/zayıf veya yaşlı hastalarda UFH tercih edilmelidir (74).

Tablo 20. Fraksiyone olmamış heparin (UFH) ile antikoagülan tedavi

Endikasyon	Yapılması gerekenler
VTE kuşkusu	Bazal aPTT, INR (veya PT) ve hemogram alınır. Heparin için kontrendikasyon varlığı araştırılır. Tanıyı doğrulayıcı testler istenir.
VTE tanısı	Yükleme dozunda (80 IU/kg) heparin verilir. Heparin infüzyonuna (18 IU/kg/saat) başlanır. Altı saat sonra aPTT değerine bakılır ve hedef aPTT değerine ulaşmak için uygun heparin dozu verilir. Üç-beşinci günler arasında trombosit sayımı yapılır. 3. günden sonra heparin infüzyonu kesilene kadar 2-3 günde bir bakılır. Son üç ay içinde heparin almış olanlarda 24. saatten itibaren trombosit sayımı istenir. Hedef aPTT değerine ulaşıldığında oral antikoagülan başlanır (genellikle ilk 24 saat içinde*). En az beş gün heparin ve oral antikoagülan birlikte verilir. INR değeri ardışık iki gün 2-3 bulunduğunda UFH kesilir. INR değeri 2-3 arasında tutulacak şekilde oral antikoagülan tedaviye devam edilir.

*Heparin tedavisinin uzatılması önerilen trombüs yükü fazla olgularda ve/veya kanama riski yüksek olgularda 24 saatten daha geç başlanabilir (74).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler, fraksiyone olmamış heparinden kimyasal veya enzimatik yolla elde edilir. FXa ve az miktarda da FII üzerinden etki gösterir. Mevcut bulgular DMAH'ın en az UFH kadar PTE tedavisinde etkili olduğunu desteklemektedir. UFH ile karşılaştırıldığında DMAH'ın avantajları: uzun yarılanma ömrü ve kolay kullanım, erken terapötik antikoagülasyon olasılığı monitörizasyon ihtiyacının olmaması ve major kanama komplikasyonu insidansının az olmasıdır. Ancak American College of

Chest Physicians (ACCP)'nin 2008 uzlaşısı raporunda majör kanama açısından da fark olmadığı görüşü benimsenmiştir (74). DMAH hamilelik dönemi ve emziren annelerde güvenle kullanılabilir.

2.5.3.3. YENİ AJANLAR

Fondaparinux: Aktif faktör X'nun sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Antitrombin III'e selektif olarak bağlanarak faktör Xa'yı inhibe eder. Yarılanma ömrü yaklaşık 17 saattir ve tamamen böbrekten atılırlar. Kalça, diz ve abdominal cerrahiye giden hastaların profilaksisi ve PTE'de varfarine geçiş tedavisi için kullanılabilir (242). Fondaparinuxa bağlı trombositopeni hiç bildirilmemiştir. Günde tek doz s.c. uygulanır. Böbrek hastalığı olanlarda doz ayarlaması gerekir. Monitorizasyon gerektirmez. Yapılan bir çalışmada Fondaparinux, UFH veya DMAH kadar etkili ve güvenilir bulunmuştur (243). Dezavantajları: Aktif kanama ve akut bakteriyel endokarditte kesin kontraendikedir, onyediyi yaşın altındaki hastalarda etkinliği bilinmemektedir.

Ağır böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi < 30 mL/dk) kullanılmamalıdır. Vücut ağırlığı 50 kg'ın altında olanlar ve yaşlı hastalarda (> 75 yaş) kanama riski artmış olduğundan dikkatli olunmalıdır. Yararları risklerinden fazla olmadığı sürece hamile kadınlarda kullanılmamalıdır. Emzirme döneminde önerilmez.

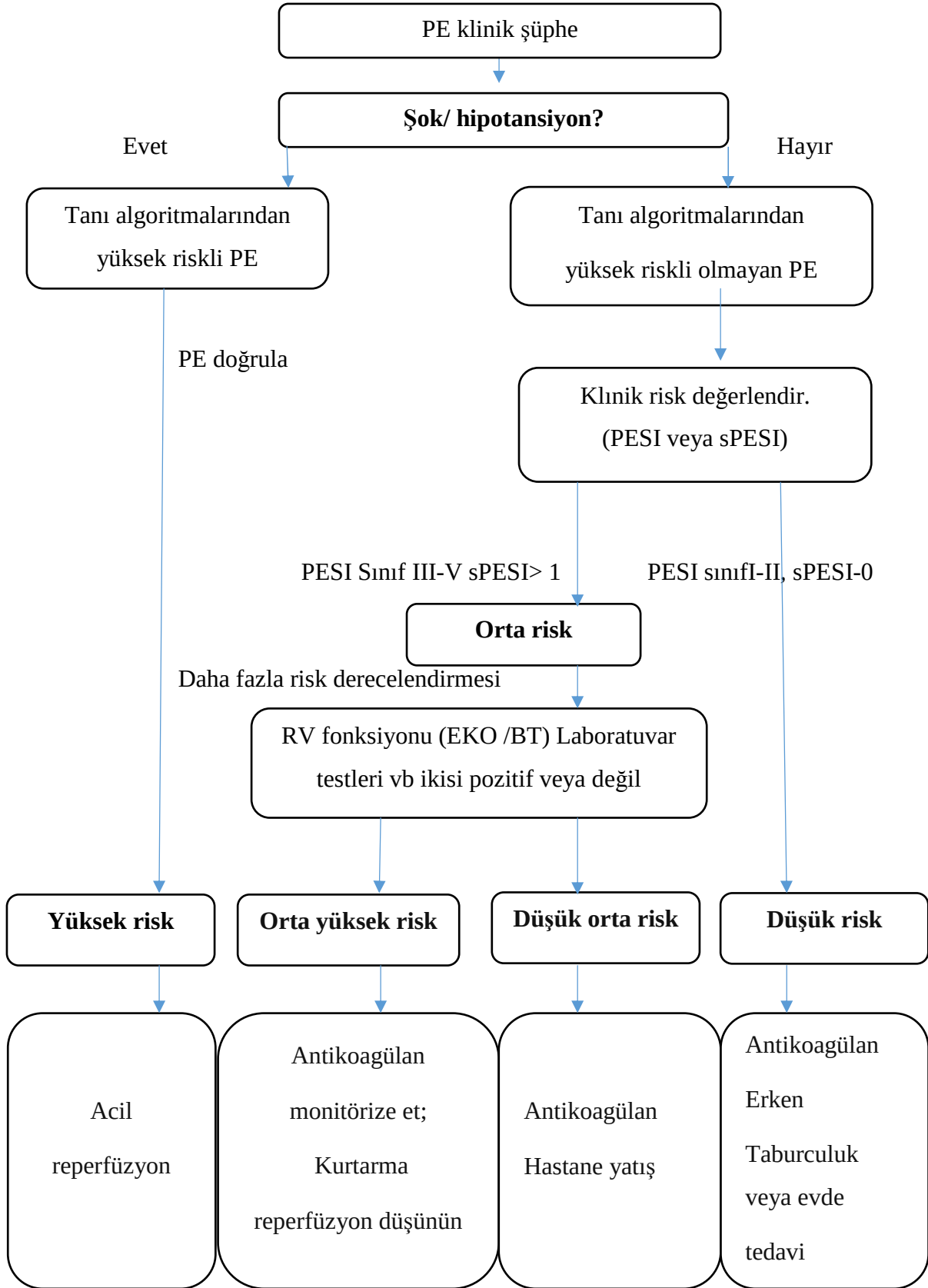
Dabigatran: Oral olarak kullanılabilen direkt trombin inhibitörüdür. Ortopedik cerrahi ve atriyal fibrilasyon (AF) olgularında hem profilaksi hem de VTE tedavisinde kullanılabilir. 150 mg'lık tablet formları vardır, günlük 2x150 mg olarak kullanılır. GİS intoleransı ve dispepsi gibi yan etkileri vardır. Avantajları; Oral alım, hızlı etkili (0.5 - 2 saat), parenteral antikoagulanla eş zamanlı kullanılmasına gerek yoktur, etkin ve güvenilirdir, monitorizasyon gerekmez ve heparine bağlı trombositopeni (HIT) görülmez. Kontraendikasyonları; Aktif kanama, ilaca karşı hipersensitivite, böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi < 15 ml /dk olan veya hemodiyalizdeki hastalar), orta/ağır karaciğer yetmezliği, ensefalopati, INR yüksekliği, albumin düşüklüğü ya da bilirubin yüksekliği olarak belirtilir (74).

Rivaroxaban: Direkt FXa inhibitörüdür. 15–20 mg tablet formu vardır. Endikasyonları; Nonvalvüler AF olanlarda inme ya da sistemik embolizmin önlenmesinde (1x20 mg/gün),

DVT tedavisinde (ilk 3 hafta 2x15 mg/gün, daha sonra 1x20 mg/gün), akut DVT sonrası tekrarlayan DVT ve PTE'nin önlenmesinde (1x20 mg/gün) kullanılabilir. Böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi 30- 49 ml /dk) (1x 15 mg /gün); kısa (3 ay) ve uzun süreli (12 ay) tedavi şeması ile kullanılabilir. Kanama riski daha azdır ve yüksek doza bağlı kanamada antidot olarak protrombin kompleks konsantrasyonu kullanılabilir.

2.5.3.4. ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

Kanıtlanmış nonmasif ve submasif olgularda, tedaviye ilk 24 saat içinde oral antikoagülan eklenmesi önerilir. Ardışık iki gün INR değeri 2.0-3.0 arasında bulunduğunda, heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagülan ile en az üç ay devam edilir. K vitamini antagonistleri arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç 'sodyum warfarin'dir. K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin (protrombin (FII), FVII, FIX ve FX) sentezlerini inhibe ederek etki gösterirler. Başlangıç dozu 5 mg/gün'dür. Etkileri geç başlar (yaklaşık 48-72 saat). İlk günden itibaren günlük INR ölçümü ile antikoagülan etkisi izlenir. 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. Oral antikoagülanlar plasentadan kolayca geçtiği için teratojenik etkiye sahip olduğundan gebelikte, özellikle ilk trimesterde kullanımı mutlak kontraendikedir. Warfarin sodyum; yaşlılarda, karaciğer yetmezliği olanlarda, beslenme bozukluğu olanlarda kanama riski yüksek olduğundan; 5 mg'dan düşük dozda (örn: 2mg / gün) başlanmalıdır.



Şekil 4. PTE’de tedavi yaklaşımı.

2.5.4.TROMBOLİTİK TEDAVİLER

Akut PE’de trombolitik tedavi tek başına UFH tedavisi ile karşılaştırıldığında pulmoner perfüzyonu daha hızlı düzeltir (226), (244). Pulmoner tıkanıklığın erken çözülmesi RV işlevinde düzelme ile birlikte, pulmoner arter basıncında ve direncinin azalmaya yol açar (226). Trombolizin hemodinamik faydaları ilk birkaç gün sınırlıdır; bir haftalık sağ kalımlarda belirgin bir farklılık bulunmuştur. 2 saatlik yükleme dozları 12 - 24 saatlik yavaş infüzyon gibi uzun süreli tedavilere tercih edilir. UAFH infüzyonu streptokinaz veya ürokinazın uygulaması sırasında kesilmelidir; rtPA infüzyon sırasında ise devam edilebilir.

DMAH veya fondaparinuxs alan hastalar da trombolitik tedavisi başlanması gerekir ise; son DMAH enjeksiyonundan sonra 12 saat (günde iki kez verilen) son DMAH veya fondaparinuxs enjeksiyondan sonra 24 saat (günde bir kez verilen) kadar ertelenmelidir (245). Genel olarak hastaların, % 90’ında, 36 saat içinde, klinik ve ekokardiyografik gelişme ile değerlendirildiği gibi, tromboliz olumlu yanıt vermektedir (245). Tedavi semptom başlangıcından 48 saat içinde başlatılan zaman büyük fayda görülmektedir ancak trombolitik 6-14 gün semptomları geçiren hastalarda da yararlı olabilir (246).

2014 yılından önce yapılan randomize çalışmalar göstermiştir ki trombolitik tedavi hemodinamik instabilite ile başvuran yüksek riskli hastalarda mortalite veya tekrarlayan PE bir azalma ile ilişkili olabilir (PEİTHO) (247). Trombolitik tedavi birçok merkezli, randomize, çift kör karşılaştırmalı çalışmalarla araştırılmıştır. Tenekteplaz intravenöz bolus, plasebo ve heparin ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya orta riskli PE olan hastalardan Ekokardiyografi ya da BT anjiyografi ile onaylanmış RV disfonksiyonu ve pozitif troponin I ya da -T testi ile miyokard hasarı teyid edilen 1006 hasta alınmıştır. Birincil etkinlik sonucu, tüm nedenlere bağlı ölüm veya hemodinamik bulgular ($p = 0.015$; plasebo grubunda% 2.6 vs% 5.6 veya 0.44;% 95 güven aralığı 0.23-0.88) randomizasyondan 7 gün içinde tenekteplaz ile anlamlı iyileşme göstermiştir. ($p = 0.002$ % 1.6 vs% 5.0).

Trombolizin esas yararı hemodinamik düzelme anlamında tespit edilmiştir. 7-günlük mortalite daha düşük (tenekteplaz grubunda % 1.2) bulunmuştur. Trombolitik tedavi, intrakranial kanama (% 1,9 - 2.2 arasında intrakranial kanama) riski taşır (248).

Orta-yüksek riskli PE, PEİTHO deneme hastalarında tenekteplaz ile trombolitik tedavi (plasebo kolunda % 0,2) sonrası hemorajik inme riski % 2 bulunmuştur. Kafa içi kanama olayları da plasebo ile karşılaştırıldığında, tenekteplaz grubunda artmıştır (% 6.3 vs % 1.5, p, 0.001). Bu sonuçlar intrakranial veya diğer hayatı tehdit eden kanama riski olan hastalarda trombolitik tedavinin güvenliğini artırmak için dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Tablo 21 Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları (249) .

Mutlak kontrendikasyonlar
Herhangi bir zamanda gelişen hemorajik inme ya da nedeni bilinmeyen inme
Son 6 ay içinde gelişen iskemik inme
Merkezi sinir sistemi hasarı ya da tümörleri
Yakın zamanda geçirilmiş travma/cerrahi girişim/kafa yaralanması (son 3 hafta içinde)
Son 1 ay içinde geçirilen gastrointestinal kanama
Bilinen kanama
Görece kontrendikasyonlar
Son 6 ay içinde geçici iskemik atak
Oral antikoagülan tedavi
Gebelik ya da gebelik sonrası birinci hafta
Kompresyon uygulanamayan kateter girişleri
Travmatik resüsitasyon
Tedaviye dirençli hipertansiyon (sistolik kan basıncı > 180 mmHg)
İlerlemiş karaciğer hastalığı
Enfektif endokardit
Aktif peptik ülser

Tablo 22. Pulmoner Tromboembolide Trombolitik Tedavi

İlaç	Elde edilme şekli	Plazma yarılanma sürsi	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu	Önerilen tedavi süresi
SK	C grubu β Hemolitik streptokok	18 – 25	250000 IU, 30 dk	100000 IU/saat	24 saat
UK	İnsan idrarı, insan embriyonu, böbrek hücre kültürü	13 – 20	4400 IU, 10 dk	4400 IU/kg/saat	12 saat
Rt-PA	Rekombinan DNA teknolojisi	2 – 6	-	50 mg/saat	2 saat

2.5.5. PULMONER EMBOLEKTOMİ

Trombolitiğe yanıtız ya da trombolitik tedavinin kontraendike olduğu hastalarda, süregelen hipotansiyon ya da kardiyak arrest durumlarında, ayrıca özellikle orta-yüksek riskli PE hastalarda seçilmiş embolektomi kullanılabilmektedir (250).

2.5.6.GİRİŞİMSEL RADYOLOJİK İŞLEMLER

Bu tekniklerin trombolitik tedaviye alternatif ya da trombolitik tedavi ile birlikte kullanılabileceğı belirtilmektedir. Trombusun basınçlı salin ile ya da özel bir aparat ile parçalanması esasına dayanmaktadır.

2.5.7. VENA KAVA FİLTRESİ

Vena kava filtresinin antikoagulasyonun kontraendike olduğu ya da etkin antikoagulasyon altında tekrarlayan emboli ataklarının görüldüğü hastalarda kullanılması önerilmektedir (250). Bugün için filtrelerin endike olduğu durumlar; antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu DVT’li olgular, antikoagülan tedaviye dirençli tekrarlayan

olgular, emboli tekrarını tolere edemeyecek kadar masif PTE'li vakalar, kardiyopulmoner rezervi sınırlı olan DVT'li olgular, cerrahi olarak pulmoner embolektomi yapılan olgulardır (251). Anlam taşır ve günümüzde, prognostik amaçlarla kullanılması tavsiye edilmemektedir.

2.5.8. ERKEN TABURCULUK VE EVDE TEDAVİ

Akut PE hastaların erken taburcu ve ayakta tedavisi göz önüne alındığında, olumsuz erken sonuç riski düşük olan bu hastaları seçmek önemli bir konudur (252) PESI bugüne kadar en yaygın olarak kullanılan puanlama sistemidir (253).

Ev tedavisi için aday seçiminde bir laboratuvar biyobelirteçi olarak NT-proBNP değeri bir çalışmada değerlendirilmiştir. 152 hastada (% 95 CI üst marjı:% 2.4) klinik olarak tanımlanan çok düşük riskli PE ve BNP düzeyleri,500 ug / ml nin altında olan hastalarda yapılan 3 aylık takipte hiçbir ölen hasta olmamış, VTE nüks ve major kanama gibi bir komplikasyon izlenmemiştir (254).

Tablo 23'de erken taburcu veya ayaktan tedavi edilen PE hastalarında üç aylık klinik sonuçları özetlenmiştir.

Tablo 23. Erken taburcu veya ayaktan tedavi edilen PE hastalarında üç aylık klinik sonuçları.

	Alınma Kriterleri.	Ana dışlama Kriterleri.	Hastalar	Tedavi
Aujesky (255)	Yaş ≥ 18 yıl PESI Sınıf I veya II	Kan basıncı < 100 mm Hg Ağrı ihtiyacı opioidler Aktif kanama veya yüksek riskli Aşırı şişmanlık Kreatin klerensi < 30 ml / dakika HIT öyküsü Ev tedavi engelleri	344	Her iki tedavi: enoksaparin s.c iki kere günlük; VKA ile birlikte ('erken' başlanmış)
Otero (256)	Yaş ≥ 18 yıl klinik tahmin kural ile düşük riskli	Hemodinamik instabilite Troponin T ≥ 0.1 ng/ml RV disfonksiyonu Yüksek kanama riski Şiddetli komorbidite O2 doygunluğu < % 93 KOA, astım Aşırı şişmanlık	132	Her iki tedavi DMAH s.c VKA ile birlikte (10 gün başlanmış)
Zondag (257)	Yaş ≥ 18 yıl	Hemodinamik instabilite Aktif kanama veya yüksek riskli Oksijen gereksinimi Kreatin klerensi < 30 ml / dak Karaciğer yetmezliği HIT öyküsü Ev tedavi engelleri	297	Nadroparin s.c. Gün de bir kez; VKA ile birlikte (1 gün başlayarak)
Agterof (254)	Yaş ≥ 18 yıl NT-proBNP < 500 ug / ml	Aktif kanama veya yüksek riskli Şiddetli komorbidite IV analjezi Oksijen gereksinimi Kreatinin > 150 mmol / L Ev tedavavisine engel durum	152	DMAH s.c günde bir kez; VKA ile birlikte ('erken' başlanmış)

2.5.9 TEDAVİ STRATEJİLERİ

2.5.9.1 ŞOK VE HİPOTANSİYON İLE PULMONER EMBOLİ (YÜKSEK RİSKLİ)

Şok veya hipotansiyon ile başvuran PE hastalarında, özellikle kabulden sonraki ilk birkaç saat içinde, hastane ölüm riski yüksektir. Hemodinamik ve solunum desteğinin yanı sıra, damar içine UFH ilk tercih edilen antikoagülasyon olarak bu hastalara uygulanmalıdır. DMAH veya fondaparinuxs, hipotansiyon ve şok varlığında test edilmemiştir. Birincil reperfüzyon tedavisi, özellikle sistemik trombolitik, yüksek riskli PE hastaları için tercih edilen tedavi yöntemidir. Trombolitik kontrendikasyonu olan hastalarda ve trombolitik tedavinin başarısız olduğu durumlarda cerrahi embolektomi tavsiye edilir. Cerrahi tedaviye alternatif olarak, perkütan kateter girişimi düşünülmelidir.

Tablo 24. Akut faz tedavi önerileri.

Şok veya hipotansiyon PE (yüksek riskli)			
Öneriler	Sınıf	Düzyey	Kaynak
Yüksek riskli PE hastalarda IV antikoagulan ve UFH gecikmeksizin başlanmalıdır.	I	C	
Trombolitik tedavi tavsiye edilir.	I	B	(154)
Trombolitik tedavinin kontrendike veya başarısız olduğu hastalar için embolektomi tavsiye edilir.	I	C	(245)
Perkütan kateterizasyon cerrahi embolektomiye alternatif olarak düşünülmelidir. Tam doz sistemik trombolitik kontrendikedir.	IIa	C	

2.5.9.2 ŞOK VE HİPOTANSİYON OLMADAN PULMONER EMBOLİ (ORTA VEYA DÜŞÜK RİSKLİ EMBOLİ)

Hemodinamik bozukluğu olmayan çoğu akut PE tedavisinde, DMAH veya fondaparinux subkutan verilir, şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olmadığı sürece tedavi seçeneğidir. PE tanısı onaylandıktan sonra şok veya hipotansiyon bulunmayan hastalarda daha ileri risk sınıflaması gerekir. Bu hastalarda, risk değerlendirmesi; tercihen PESI veya sPESI ile başlamalıdır. PESI Sınıf I veya II ve sPESI 0 olanlar, düşük riskli hastalar olarak kabul edilir. Erken taburculuk ve ayaktan tedavisi düşünülmelidir. Hasta uyumu ve sosyal endikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Akut PE hastalarında, (PEİTHO) (247) çalışmasında vurgulandığı gibi RV disfonksiyonu veya kardiyak belirteçlerin pozitif olması durumunda yüksek orta risk grubu olarak değerlendirilmesi ve buna bağlı olarak trombolitik tedavi kullanılması önerilir. Bu hastalarda potansiyel olarak yaşamı tehdit eden hemodinamik bozukluk önlenmeye çalışılır, ama hemorajik inme veya majör olmayan intrakraniyal kanama riski yüksekliği nedeniyle dikkat etmek gerekir.

Buna göre, sistemik trombolitik rutin orta-yüksek riskli PE hastalar için birincil tedavi olarak tavsiye edilmez, ancak hemodinamik dekompanzasyon klinik belirtileri görülürse düşünülmelidir. Cerrahi embolektomi veya perkütan kateter tedavi, alternatif olarak kabul edilebilir. BNP, NT-proBNP ve H-FABP gibi diğer laboratuvar belirteçleri de kohort çalışmalarında klinik ve görüntüleme parametrelerinin prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir; potansiyel terapötik etkileri henüz prospektif çalışmalarda araştırılmamıştır.

Diğer tüm hastalar için, ekokardiyografi (veya BT anjiyografi) tarafından RV fonksiyonu ve kardiyak troponin testi değerlendirmesi düşünülmelidir. Orta-düşük risk grubuna ait PESI Sınıf III veya daha yüksek, ya da PESI en az 1 olan normotansif hastalarda, normal Ekokardiyografi (veya BT anjiyografi) veya normal kardiyak troponin olması durumunda antikoagulan tedavi önerilir. Bu olgularda yatak istirahatinin olumlu etkisi olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur.

Tablo 25. Akut faz tedavi önerileri. Şok veya hipotansiyon olmadan PE.

Şok veya hipotansiyon olmadan PE (orta-ya da düşük riskli)			
Antikoagülan: parenteral tedavi veya K vitamin antagonistleri kombinasyonunu			
Öneriler	Sınıf	Düzey	Kaynak
Yüksek - orta riskli hastalarda tanı sürecinde parenteral antikoagülan başlanması hastalarda gecikmeden tavsiye edilir.	I	C	(258)
DMAH veya fondaparinux çoğu hasta için akut faz parenteral antikoagülan önerilen şeklidir	I	A	(259)
Parenteral antikoagülan paralel olarak, bir VKA ile tedavi tavsiye edilir, 2.5 INR hedefleyen (2.0-3.0 aralığında)	I	B	(260)
Antikoagülasyon: Yeni oral antikoagülanlar			
Bir VKA, parenteral antikoagülan kombinasyonuna alternatif olarak, Rivaroksaban ile antikoagülan (15 mg günde iki kez 3 hafta içinde, günde bir kez ve ardından 20 mg) önerilir	I	B	(261)
Bir VKA parenteral antikoagülan kombinasyonuna alternatif olarak, Apiksaban ile antikoagülan (10 mg günde iki kez, 7 gün, günde iki kez 5 mg takip) tavsiye edilir.	I	B	(262)
VKA tedavi uygulanmasından bir alternatif olarak dabigatran(150 mg, günde iki kez, ya da hasta > 80 yaş veya birlikte verapamil tedavisi altında olanlar) için günde iki kez 110 mg takip tavsiye edilir.	I	B	(263) (264)
VKA tedaviye bir alternatif olarak, Edoksaban uygulanması tavsiye edilir. Akut faz parenteral antikoagülasyon takip edilir.	I	B	(261)
Yeni Oral antikoagülanlar; (Rivaroksaban, Apiksaban, Dabigatran, Edoksaban) Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilmez.	III	A	(263)

Tablo 25. Akut faz tedavi önerileri. Şok veya hipotansiyon olmadan PE. (devamı)

Reperfüzyon tedavisi			
Primer sistemik trombolizin rutin kullanımı hastalarda önerilmez. Şok veya hipotansiyon durumunda kullanılır.	III	B	(247)
Yakın izleme, hemodinamik dekompanzasyon ve 'kurtarma' reperfüzyon tedavisinin zamanında başlanması erken tespit edilmesini sağlamak için orta-yüksek riskli PE bulunan hastalarda tavsiye edilir.	I	B	(247)
Trombolitik tedavi orta-yüksek riskli PE hastalar ve hemodinamik dekompanzasyon klinik belirtileri dikkate alınmalıdır	IIA	B	(247)
Cerrahi pulmoner embolektomi orta yüksek risk kabul edilebilir (trombolitik tedavi altında kanama beklenen riski yüksek ise.)	IIb	C	
Peruktan kateter tedavi orta-yüksek riskli hastalarda düşünülebilir. (trombolitik tedavi altında kanama beklenen riski yüksek ise)	IIb	B	(265)
Erken taburculuk ve evde tedavi			
Düşük riskli PE hastalar, Erken taburcu düşünülmelidir. Evde tedavi ayaktan tedavi ve antikoagülan tedavi sağlanabilir.	IIa	B	(266, 267, 268)
Venöz filtreler için Öneriler			
VKİ filtreleri akut PE ve antikoagülan mutlak kontrendikasyonlar olan hastalarda düşünülmelidir.	IIa	C	
İVK filtreleri antikoagülan tedavi seviyelerine rağmen, PE nüks durumunda düşünülmelidir	IIa	C	
PE hastalarında IVC filtrelerinin rutin kullanımı tavsiye edilmez.	III	A	(269)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Prospektif kesitsel bir çalışma olarak tasarlanan 01 Şubat 2014 – 01 Ağustos 2014 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine nefes darlığı, göğüs ağrısı, çarpıntı, öksürük, hemoptizi, bacaklarda şişlik veya benzer diğer şikayetler ile başvuran hastalardan; Pulmoner emboli şüphesiyle toraks anjio BT çekilen, 18 yaşından büyük ve onam formunu onaylayan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların hastane başvuruları sırasında pulmoner emboli klinik olasılık skorlamaları yapıldı. Altta yatan risk faktörleri, komorbiditeleri sorgulandı ve kaydedildi. Her hastanın klinik değerlendirilmesi sonrasında çalışılabilen oranlara göre değişmekle birlikte kan D-dimer düzeyi, high sensitif troponin T, laktat (geliş, 6 ve 12. Saatte) WBC, CK, CK-MB, NT-proBNP düzeylerine başvuru esnasında bakılmış. EKG'leri kayıt altına alınmış, pulmoner emboli tanısına yönelik toraks BT anjiyografi ilk 6 saat içinde yapılmıştır. Ayrıca ayırıcı tanıda ki kardiyak patolojileri ekarte etmek ve pulmoner emboli tanı ve prognozuna yardımcı olmak amacıyla sağ ventrikül disfonksiyon parametrelerini de içeren tam ekokardiyografik görüntüleme de yapılabilen ölçüde ilk 6 saat içinde yapılmıştır. Derin ven trombozuna yönelik, tüm hastalara alt ekstremitte venöz kompresyon USG yapılmıştır.

Hastalar, hastane yatışları ve taburculukları sonrası da takip edilmiş, 30 günlük sağ kalım kaydedilmiştir. Hastaların hastane bilgi kayıt sistemi ve başvuruda alınan telefon numaralarından yapılan takipte ulaşılamayan hastaların bilgileri; hastane bilgi işlem kayıtlarından yararlanılarak ulaşılmıştır.

Çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından 141 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Çalışma, 'Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi' esaslarına uyularak yapıldı.

3.1.1.ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME ÖLCÜTLERİ

Pulmoner emboli öntanısı ile acil serviste toraks anjio BT planlanan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.2. ÇALIŞMAYA ALINMAMA ÖLÇÜTLERİ

Gönüllü onam formunu onaylamayan hastalar.

18 yaş altı hastalar.

Tanısal girişimler uygulanamadan önce kardiyopulmoner resüsitasyon ihtiyacı olan hastalar.

Travma hastaları.

Gebe hastalar.

Düşük yaşam beklentisi (3 aydan az) olan hastalar.

3.2. EKOKARDİYOGRAFİK ANALİZ

Ekokardiyografi yapılabilen hastalara, EKO acile başvurusunun ilk 6 saati içerisinde acil tıp hekimleri ve kardiyologlar tarafından yapılmıştır. Ekokardiyografide, sağ ventrikül disfonksiyon tanısı; sağventrikül/sol ventrikül diastol sonu ≥ 0.9 üstünde olması, interventriküler septal anormal hareket ve/veya D bulgusu, triküspit yetmezlik ve sağ ventrikül hipokinezisi bulgularından en az birinin olması ile konulmuştur. Bunlarla birlikte vena cava indeksi değerlendirilmiş, ayırıcı tanıdaki ek patolojiler belirlenmiştir.

3.3.RADYOLOJİK ANALİZ

Pulmoner emboli tanısına yönelik Toraks anjio BT ile radyologlar tarafından değerlendirilen hastalarda klinik olarak DVT bulguları olmasa dahi bilateral alt ekstremite venöz komresyon USG görüntülemesi yapılmıştır.

3.5.PULMONER EMBOLİ KLİNİK SKORLAMA ANALİZ

Hastalarda, tanı sonrasında prognozun belirlenmesi amacıyla klinik skorlamada PESI kullanılmıştır. Hastaların altta yatan malignitesi, immobilitesinin olup olmaması, geçirilmiş DVT varlığı, hemoptizi, kalp hızı, PTE dışı tanılardaki olasılıklar gözönünde bulundurularak klinik skorlama ile PTE tanısı desteklenmiştir. Bu PTE tanısı desteklenmiş hastalara radyolojik görüntüleme yapılmıştır. Böylece PTE tanısı hem klinik hem de görüntüleme ile desteklenmiştir.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatiksel analiz için SPSS 18,0 programı kullanılmıştır. $p < 0.05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov Smirnov/Sahpiro-Wilk testleri) incelendi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler ve 30 günlük olay (öldü veya yaşıyor) değişkeni gruplar arasında Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Hastaların kategorize edilmiş verileri ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Yapılan çarpaz tablolarda beklenen değerlerin % 20'sinden çoğunda 5'ten küçük değer varsa veya en az birinde bile bulunan değer 2'den küçükse Fischer testi uygulanmıştır. Hastaların 30 günlük mortalite (30 günlük sağ kalım) ilişkisinde Reciever Operating Characteristics (ROC) analizi ile sensitivite spesifisite değerleri analiz edilmiş, eğri altında kalan alan (area under curve) hesaplanarak ulaşılan limit değerlerin istatistiksel anlamlılığının derecesine ulaşılmaya çalışılmıştır. Ayrıca ROC analizinde spesifisite sensitivite ölçümlerinde laktat, PESI ve hsTnT değerlerinin logaritmik karşılıkları da alınarak bahsedilen analizler logaritmik değerlerle tekrar analiz edilerek anlamlılık aranmıştır. Ayrıca normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplanmıştır.

Son durum seçenekleri için “öldü”, “yaşıyor” şeklinde olay tanımlaması yapılmıştır. İzlem süresi 30 gün olarak tanımlanmıştır.

4. METODOLOJİ –BULGULAR

Acil servise 01.02.2014 - 01.08.2014 tarihleri arasında başvuran ve Pulmoner Emboli ön tanısı ile toraks anjio BT çekilen, 236 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kayıt altına alındı. Hastaneye başvuru şikayetleri, geliş ve takip (6. ve 12. Saat) vital bulguları kaydedildi. Olgular PESI, WELS ve PERC gibi klinik kriterleri açısından değerlendirildi. Normotansif ya da hipotansif olmasına veya pulmoner emboli olup olmamasından bağımsız olarak tüm hastalara ilk 6 saat içerisinde EKO yapıldı. Sağ kalp dilatasyon bulguları ve ek patolojiler açısından değerlendirildi. Bununla birlikte tüm olgulara kompresyon USG'si ile DVT kontrolü yapıldı.

Hastaların laboratuvar bulguları; WBC, D-dimer, kardiyak belirteçler (CK/CK-MB, high sensitif troponin T, NT-proBNP) sonuçları kaydedildi. Olguların geliş, takip (6. ve 12. Saat) arteriyel kan gazlarında plazma laktat düzeylerine bakıldı. Olguların EKG'leri pulmoner embolide en sık karşılaşılan bulgular açısından değerlendirildi.

Toraks anjio BT bulguları değerlendirildi. Olguların acil serviste olay sonlanım ilişkilerine bakıldı. Uygulanan tedavi (anti-koagulan, trombolitik, entübasyon, CPR, inotrop) ve acil servis gözlem süreleri, yatış, taburculuk ve eksitus durumları kaydedildi. Olguların yatış sonrası yattığı klinikte takipleri yapıldı. Olgular 30 gün sonra aranarak mortalite ve sonlanım açısından değerlendirildi.

Çalışmamıza aldığımız olguların kategorize değişkenler açısından sosyo-demografik özellikleri, özgeçmiş özellikleri ve klinik semptomları incelendiğinde bu olguların, 45'inin (% 51.1) kadın hastaların oluşturduğu saptandı. Hastaların ortalama yaşı ise 68.1 ± 1.12 (21-100 yaş arası) olarak saptandı.

PE ön tanısıyla toraks anjio BT çekilen 236 hastadan 9 'u eksik veri ve kabul kriterlerini taşımadıkları için çıkarıldı. Kalan 227 hastadan, PE tanısı konan 88 hasta çalışmaya alındı.

Acil serviste PE tanısı konulan hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde 66 (% 75) hastada en sık dispne saptandı. Bununla birlikte olguların 39 (44.3) balgam, ateş yüksekliği, kusma, karın ağrısı, senkop, bilinç değişikliği, siyah renkli dışkılama, sağ kolda uyuşma, düşme, ayakta yara, baş dönmesi, vajinal kanama, nöbet, idrarda azalma, oral alım bozukluğu gibi başka ek şikayetlerle acil servise başvurduğu saptandı.

Tablo 26. Acil serviste PE ön tanısı ile toraks anjio BT çekilen hastaların başvuru şikayetleri.

Klinik Bulgular	Hasta Sayısı (%) *	PE tanısı konan olgular(%)
Dispne	191 (% 84.1)	66 (% 75)
Göğüs ağrısı	47 (% 20.7)	24 (% 27.3)
Öksürük	51 (% 22.5)	15 (% 17)
Çarpıntı	27 (% 11.9)	13 (% 14.8)
Genel durum bozukluğu	7 (% 3.1)	3 (% 3.4)
Bacakta şişlik ± ağrı	20 (% 8.8)	11 (% 12.5)
Hemoptizi	21 (% 9.3)	9 (% 10.2)
Diğer	84 (% 37)	39 (% 44.3)

*Bir hastada birden fazla başvuru özelliği gözlenmiştir

Olguların özgeçmiş özellikleri incelendiğinde; hipertansiyonun en sık görüldüğü, bunun yanında DM ve KKY'nin de sık görülen ek hastalıklar olduğu saptandı. (Tablo 27).

Tablo27. Hastaların özgeçmiş özellikleri ve görülme oranları

Özgeçmiş	Hasta Sayısı (%)	PE tanısı konan hastalar da (%)
Kanser	51 (% 22.5)	17 (% 19.3)
Koroner arter hastalığı	44 (% 19.4)	13 (% 14.8)
Hipertansiyon	78 (% 34.4)	34 (% 38.6)
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	45 (% 19.8)	13 (% 14.8)
Diyabetes mellitus	53 (% 23.3)	20 (% 22.7)
Kalp yetmezliği	58 (% 25.6)	17 (% 19.3)
KBY	11 (% 4.8)	6 (% 6.8)
DİĞER	93 (% 41)	43 (% 48.9)

*Bir hastada birden fazla özgeçmiş özelliği gözlenmiştir

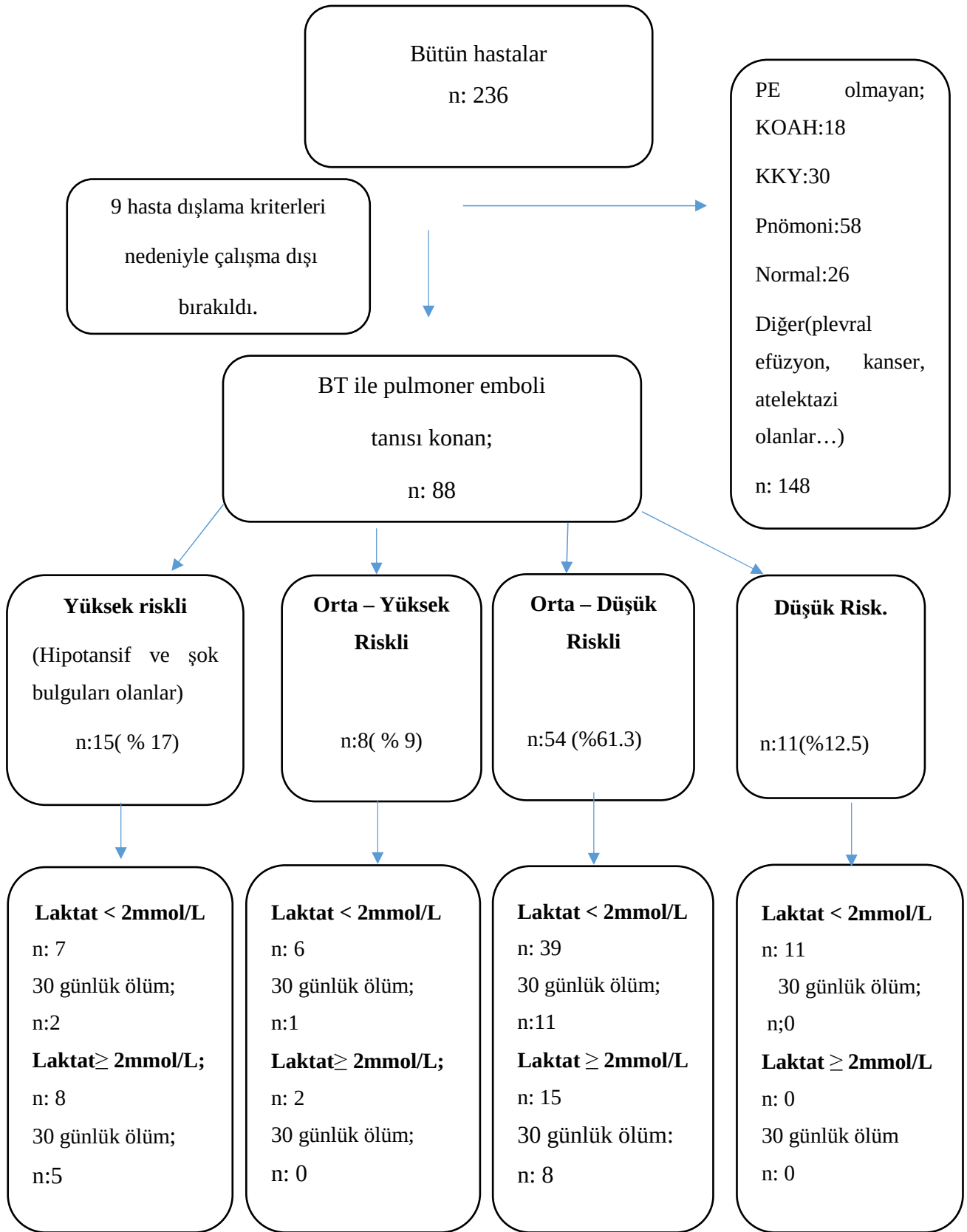
Tablo 28. Hastaların vital bulgulara göre sınıflandırılması.

Vital bulgular	Sayı (%)	Toplam (%)
Nabız ≥ 100 / dk	56 (63.6)	88(100)
< 100 / dk	32 (36.4)	
Solunum Sayısı ≥ 30 / dk	12 (13.6)	88 (100)
< 30 / dk	76 (86.4)	
Saturasyon > 94 %	18 (20.5)	88 (100)
≤ 94 %	70 (79.5)	
Ateş > 38.5	2 (2.3)	88 (100)
≤ 38.5	86 (97.7)	

Tablo 29. PE tanılı olguların vital bulgulara göre sınıflandırılması

Vital bulgular (Başvuru)	Sayı (%)	Toplam (%)
Başvuru SKB > 90	73 (83)	88(100)
≤ 90	15 (17)	
6 saat SKB > 90	78 (92.9)	84 (100)
≤ 90	6 (7.1)	
12 saat SKB > 90	74 (90.2)	82 (100)
≤ 90	8 (9.8)	
Şok indeksi $> 0,9$	38 (43.2)	88 (100)
$\leq 0,9$	50(56.8)	
Vital bulgular	Sayı (%)	Toplam (%)
OKB > 70	67 (76.1)	88(100)
≤ 70	21 (23.9)	
6. saat OKB > 70	67 (81)	84 (100)
≤ 70	16 (19)	
12. saat OKB > 70	68 (82.9)	82 (100)

SKB: Sistolik Kan Basıncı, OKB: Ortalama Kan Basıncı.



Şekil 5. Tüm hastaların sınıf, laktat ve 30 günlük mortalite açısından dağılımı

Tablo 30. PTE tanısı alan hastaların fizik muayene bulguları ve oranları.

Fizik Muayene Bulgusu	Sayı (%)
Akciğerde raller	33 (37.5)
Akciğerde ronküs	7 (8)
Alt ekstremitelerde ağrı, şişlik ve çap farkı	7 (8)
Bilinç bulanıklığı ve genel durum bozukluğu	9 (10.2)
Karın ağrısı	11 (12.5)
PTÖ	5 (5.7)
Normal fizik muayene	31(35.2)

Pulmoner emboli tanısı konan olguların test öncesi olasılık değerlerine Wells klinik skorlaması ile bakıldığı zaman 13,8 (14.8) düşük risk, 46'sının (% 52.3) orta risk ve 29'inin (% 29) yüksek risk olarak belirlendi. Modifiye wells skoru ile de değerlendirildiğinde; düşük olasılıklı 30 (% 34.1), yüksek olasılıklı 58 (% 65.9)olarak tespit edildi.

Tablo 31. Pulmoner emboli ön tanısı ile değerlendirilen olguların test öncesi olasılık değerlerinin Wells klinik skorlaması.

WELLS KLİNİK SKORLAMA	PE olan Sayı (%)	PE olmayan Sayı (%)	Toplam Sayı (%)*
Düşük olasılık	13 (22.8)	44 (77.2)	57 (100)
Orta olasılık.	46 (38.3)	74 (61.7)	120 (100)
Yüksek olasılık	29 (58)	21 (42)	50 (100)
Toplam	88 (38.3)	139 (61.2)	227 (100)

*ki-kare testi; p = 0.001

Tablo 32. Pulmoner emboli ön tanısı değerlendirilen olguların test öncesi olasılık değerlerinin modifiye Wells klinik skorlaması:

WELLS klinik skorlama(modifiye)	PE olan Sayı (%)	PE olmayan Sayı (%)	Toplam(%)*
Düşük olasılık	30 (30.6)	68 (69.4)	98 (100)
Yüksek olasılık	58 (45)	71 (55)	129 (100)
Toplam	88 (38.8)	139 (61.2)	227 (100)

*ki-kare testi; p= 0.028.

PERC skorları değerlendirilen hastaların toplamda 5 tanesi normal, 222' si anormal tespit edildi.

Tablo 33. PERC skorları

PERC	PE olan Sayı (%)	PE olmayan Sayı (%)	Toplam(%)*
Normal	3 (60)	2 (40)	5 (100)
Anormal	85 (38.3)	137 (61.7)	222 (100)
Toplam	88 (38.8)	139 (61.2)	227 (100)

*Fisher's exact test; p= 0.378.

PESI skorlamasına göre yapılan risk sınıflamasında; 23'sinin (% 26.1) düşük risk (sınıf 1-2), 65'inin (% 73.9) yüksek risk (snf 3-4-5) grubunda olduğu görüldü.

Tablo 34. Pulmoner Emboli Ciddiyet Skorlamaları (PTE Tanısı konanlarda.)

PESI Skoru	30 günlük mortalite		Toplam (%)
	Eksitus (%)	Sağ (%)	
Sınıf 1(< 65 puan)	1 (1.1)	8 (9.1)	9 (10.2)
Sınıf 2(66-85 puan)	3 (3.4)	11 (12.5)	14 (15.9)
Sınıf 3(86-105 puan)	3 (3.4)	9 (10.2)	12 (13.6)
Sınıf 4(106-125 puan)	4 (4.5)	14 (15.9)	18 (20.5)
Sınıf 5(> 125 puan)	16 (18.2)	19 (21.6)	35 (39.8)
Toplam	27 (30.7)	61 (69.3)	88 (100)

Hastaların EKG'leri incelendiğinde; hastaların 48'inde (%54.5) sinüs taşikardisi saptandı. Diğer EKG bulguları Tablo 36'da belirtilmiştir.

Tablo 35. Tüm hastaların Elektrokardiyografi bulguları

Elektrokardiyografi bulguları	PE olan Sayı (%)	PE olmayan Sayı (%)	Toplam(%)*
Normal sinüs ritmi	31 (39.2)	48 (60.8)	79(100)
Sinüs taşikardisi	48 (41)	69 (59)	117(100)
Atrial fibrilasyon	8 (26.7)	22 (73.3)	30 (100)
Sağ dal bloğu	13 (50)	13 (50)	26(100)
S1Q3T3 paterni	16 (84.2)	3(15.8)	19 (100)
V1- V4 T negatifliği	12 (54.5)	10 (45.5)	22(100)

*(Bir hastada birden fazla bulgu vardır.)

Tablo 36. Hastaların biyokimyasal, hemogram ve pıhtılaşma faktör seviyeleri

Kan değerleri	Sonuçlar	Ortalama	Standart Sapma
WBC	1660-87200	1236.48	±8432.31
CK	11-5618	177.42	±496.91
CK-MB	4-4580	65,91	±334.26
NT-proBNP	10.14-35000	5999.91	±8120.48
D dimer	200 –7345 ug/mL	3155.28	± 1623.44
Hs Troponin T	0.011 – 0.489 ng/mL	0.056	± 0.070
Laktat seviyesi 0. saat	0.1- 13.9 mmol/L	1.59	± 1.31
Laktat seviyesi 6. saat	0.1- 6.7 mmol/L	1.49	±1.10
Laktat seviyesi 12. saat	0.11-7.7 mmol/L	1.57	±1.25

Yapılan EKO'da; RV dilatasyonu (end-diastolik RV/LV oranı > 0.9), septal duvarda paradoks hareket ve septumun sola deviasyonu varlığı, RV hipokinezi, vena cava indeksi, kollaps durumu, triküspit yetmezliği olan hastalar sağ ventrikülde yüklenme bulguları şeklinde sınıflandırıldığında pulmoner emboli tanısı hastaların 21 (% 23.9)'inde RV disfonksiyonu saptandı, 67 (% 76.1)olgunun EKO incelenmesi normal bulundu.

Tablo 37. EKO incelemesinde sağ ventrikül distonksiyon bulguları.

EKO bulguları.	PE olan Sayı (%)		PE olmayan Sayı (%)		ki-kare testi 227 (100)
	Normal	Anormal	Normal	Anormal	
RV/LV $\geq$ 0.9	67 (35.1)	21 (58.3)	124 (64.9)	15 (41.7)	p = 0.009
Paradoksak Septum hareketi veya D bulgusu.	72 (35.3)	16 (69.6)	132 (64.7)	7 (30.4)	p= 0.001
Hipokinezi.	74 (36.3)	14 (60.9)	130 (63.7)	9(39.1)	p= 0.022
IVC indeksi.	63 (36.4)	25 (46.3)	110 (63.6)	29 (53.7)	p = 0.193

Tablo 38. EKO incelemesinde sağ ventrikül dilatasyon bulguları. (RV/LV $\geq$ 0.9)

EKO çapı (RV/LV $\geq$ 0.9)	PE olan Sayı (%)	PE olmayan Sayı (%)	Toplam(%)*
Normal	67 (35.1)	124 (64.9)	191 (100)
Anormal	21 (58.3)	15 (41.7)	36 (100)
Toplam	88 (38.8)	139 (61.2)	227 (100)

*ki-kare testi **p= 0.009.**

Tablo 39. Hastaların yapılan EKO' larında sağ ventrikül dilatasyon bulguları.(septum paradoksal hareketi veya D bulgusu)

EKO paradoksal septum hareketi veya D bulgusu	PE olan Sayı (%)	PE olmayan Sayı (%)	Toplam(%)*
Normal	72 (35.3)	132 (64.7)	204 (100)
Anormal	16 (69.6)	7 (30.4)	23 (100)
Toplam	88 (38.8)	139 (61.2)	227 (100)

*kikare testi; $p = 0.001$.

Tablo 40. Hastaların yapılan EKO larında sağ ventrikül dilatasyon bulguları.(sağ yapı hipokinezi)

EKO sağ ventrikül hipokinezi	PE olan Sayı (%)	PE olmayan Sayı (%)	Toplam(%)*
Normal	74 (36.3)	130 (63.7)	204 (100)
Anormal	14 (60.9)	9 (39.1)	23 (100)
Toplam	88 (38.8)	139 (61.2)	227 (100)

. * ki kare testi $p=0.022$.

Tablo 41. Hastaların yapılan EKO larında triküspit yetmezliği.

EKO Triküspit Yetmezliği.	PE olan Sayı (%)	PE olmayan Sayı (%)	Toplam(%)*
TY 1	40 (38.1)	65 (61.9)	105 (100)
TY 2	36 (36.4)	63 (63.6)	99 (100)
TY 3	10 (50)	10 (50)	20 (100)
TY 4	1 (50)	1 (50)	2 (100)
Toplam	88 (38.8)	139 (61.2)	227(100)

* ki ikare testi; $p =0.699$.

Tablo 42. Hastaların yapılan EKO bulguları IVC(inferior vena cava) kollaps durumu.

IVC kollaps	PE olan Sayı (%)	PE olmayan Sayı (%)	Toplam(%)*
0- 1.5	21 (37.5)	35 (62.5)	56 (100)
1.6-2.5	57 (41)	82 (59)	139 (100)
≥2.5	10 (31.3)	22 (68.8)	32 (100)
Toplam	88 (38.8)	139 (61.2)	227 (100)

* ki-kare testi; p= 0.579.

Tablo 43. Hastaların yapılan EKO'larında. IVC(inferior vena cava) indeksi.

EKO IVC indeksi	PE olan Sayı (%)	PE olmayan Sayı (%)	Toplam(%)*
% 50 <	63 (36.4)	110 (63.6)	173 (100)
≥ % 50	25 (46.3)	29 (53.7)	54 (100)
Toplam	88 (38.8)	139 (61.2)	227 (100)

* ki-kare testi; p=0.193.

Kompresyon USG ile acil servis koşullarında DVT açısından değerlendirilen hastaların femoral ve popliteal venleri değerlendirildiğinde; 28 hastada DVT bulgusu saptanmış, bu olguların anjio BT ile değerlendirildiklerin de 23 hastada pulmoner emboli saptanırken, 5 hastada emboli görülmemiştir.

Tablo 44. Hastaların DVT açısından yapılan kompresyon USG bulguları.

Kompresyon USG	PE olan Sayı (%)	PE olmayan Sayı (%)	Toplam(%)*
Normal	65 (32.7)	134 (67.3)	199 (100)
Anormal	23 (82.1)	5 (17.9)	28 (100)
Toplam	88 (38.8)	139 (61.2)	227 (100)

* kıkare testi: **p=0.000.**

Tüm olguların çekilen toraks anjio BT leri incelendiğinde; 88 (% 38.8) hastada pulmoner emboli, tespit edildi.

Tablo 45. Tüm hastaların çekilen toraks anjio BT bulgularının dağılımı.

BT bulguları	Sayı (%)
Pulmoner emboli	88 (38.8)
KOAH	18 (7.9)
KKY	30 (13.2)
Pnömoni	58 (25.6)
Plevral efüzyon	76 (33.5)
Atelektazi	18 (7.9)
Kanser	40 (17.6)
Normal	26 (19.4)

*(Hastalarda birden fazla bulguya rastlanmıştır.)

Tablo 46. Toraks anjio BT ‘de PTE düzey dağılımı.

BT bulguları	Sayı (%)
Masif emboli	30 (34.1)
Seğmenter emboli	53(60.2)
Supseğmenter emboli	5 (5.7)

Tüm olguların çekilen toraks anjio BT görüntülerinde; sağ ventrikül ve sol ventrikül oranları ölçüldü; 31 (% 13.7) hastada sağ yapı dilatasyonu tespit edildi. 196 (% 86.3) hastada normal bulundu.

Tablo 47. Hastaların çekilen toraks anjio BT lerinde RV dilatasyon bulguları.

BT (RV/LV > 0.9)	PE olan Sayı (%)	PE olmayan Sayı (%)	Toplam(%)*
Normal	68 (34.7)	128 (65.3)	196 (100)
Anormal	20 (64.5)	11 (35.5)	31 (100)
Toplam	88 (38.8)	139 (61.2)	227 (100)

*kikare testi; **p =0.002.**

Hastaların tanı sonrası, tedavi süreçleri ve takipleri incelendiğinde; pulmoner emboli tanısı konan olgulardan; 2 (% 2.3) hastaya acil serviste trombolitik tedavi, 8 (% 9.1) hasta entübe edilmiş, 9 (% 10.2) hastaya CPR yapılmış, 14 (% 15.9) hastaya inotrop tedavi başlanmış. 47 (% 53.4) hasta acil servisten göğüs hastalıkları servisine yatmış, 5 (% 5.7) hasta başka bir merkeze sevk edilmiştir.

Acil serviste 7 (% 8) hasta eksitus olmuş, 26 (% 29.5)'sı taburcu edilmiştir. Hastaların toplamda acil serviste kalış süreleri incelendiğinde minimum 1 saat, maksimum 230 saat ve ortalama 45.14 saat acil serviste kaldıkları gözlemlenmiştir.

Tablo 48. PTE’de sosyodemografik ve klinik verilerin mortalite üzerindeki etkisi:

		Sayı	30 günlük mortalite		P değeri
			Var (%)	Yok (%)	
Cinsiyet	Erkek	43	10 (23.3)	33 (76.7)	0.140
	Kadın	45	17 (37.8)	28 (62.2)	
Yaş	≥ 80	22	11 (50)	11(50)	0.023
	< 80	66	16(24.2)	45 (75.2)	
Nabız	≥ 100/dk	56	18 (32.1)	38 (67.9)	0.694
	< 100/dk	32	9 (28.1)	23 (71.9)	
Solunum Sayısı	≥ 30/dk	12	5 (41.7)	7 (58.3)	0.788
	< 30 /dk	76	22 (28.9)	54 (71.1)	
Saturasyon %	> 94	18	6 (33.3)	12 (66.7)	0,784
	≤ 94	70	21 (30)	49 (70)	
Şok indeksi	> 0,9	38	14 (36.8)	24 (63.2)	0.275
	≤ 0,9	50	13 (26)	37 (74)	
Ateş	≥ 38.5	2	0 (31.4)	2 (100)	0,341
	< 38.5	86	27 (31.4)	59 (68.6)	
SKB 0. saat	≥ 90	73	20 (27.4)	53 (72.6)	0,141
	< 90	15	7 (46.7)	8 (53.3)	
SKB 6. saat	≥ 90	78	24 (30.8)	54 (69.2)	0,896
	< 90	6	2 (33.3)	4 (66.7)	
SKB 12. saat	≥ 90	74	19 (25.7)	55 (74.3)	0,001
	< 90	8	7 (87.5)	1 (12.5)	
OKB 0. saat	≥ 70	67	19 (28.4)	48 (71.6)	0,399
	< 70	21	8 (38.1)	13 (61.9)	
OKB 6. saat	≥ 70	68	20 (29.4)	48 (70,6)	0,529
	< 70	16	6 (37.5)	10 (62.5)	
OKB 12. saat	≥ 70	68	18 (26.5)	50 (73.5)	0,025
	< 70	14	8 (57.1)	6 (42.9)	

Hastaların 30 günlük herhangi bir nedenle ölüm oranına bakıldığında; 30 günlük takipte hastaların 27'sinin (% 30.7) öldüğü tespit edilmiştir. Bakılan her türlü nedene bağlı mortalite değerlendirilmesinde sosyo-demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında. 12. saat SKB ve 12. saat OKB değerleri istatistiksel olarak mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Tablo 49. PTE’de AKG laktat ile mortalite ilişkisi.

PTE’de AKG verileri		Sayı	30 günlük mortalite		p değeri
			Var (%)	Yok (%)	
Laktat seviyesi 0. saat	≥ 2 mmol/L	24	12 (50)	12 (50)	0.016
	< 2 mmol/L	64	15 (23.4)	49 (76.6)	
Laktat seviyesi 6. saat	≥ 2 mmol/L	22	14 (63.6)	8 (36.4)	0.000
	< 2 mmol/L	63	13 (20.6)	50 (79.4)	
Laktat seviyesi 12. saat	≥ 2 mmol/L	16	13 (81.3)	3 (18.8)	0.000
	< 2 mmol/L	60	12 (20)	48 (80)	

Tablo 50. EKO’da sağ ventrikül dilatasyon bulguları ile mortalite arasındaki ilişki.

EKO		Sayı	30 günlük Mortalite		p değeri
			Var (%)	Yok (%)	
RV yüklenme bulgusu	Normal	67	21(31.3)	46 (68.7))	0.810
	Anormal	21	6 (28.6)	15 (71.4)	

Tablo 51. PTE’de laboratuvar verileri mortalite ilişkisi.

PTE’de laboratuvar verileri		Sayı	30 günlük mortalite		p değeri*
			Var (%)	Yok (%)	
Wbc	< 11000	45	12 (26.7)	33 (73.3)	0.362
	≥ 11000	42	15 (35.7)	27(64.3)	
BNP	< 500	1	0	1(100)	0.100
	≥ 500	15	8 (53.3)	7 (46.7)	
Troponin T düzeyi	< 0.014 ng/mL	26	3 (11.5)	23 (88.5)	0.013
	≥0.014 ng/mL	60	23 (38.3)	37 (61.7)	
CK	< 145	70	18 (25.7)	52 (74.3)	0.056
	≥ 145	16	8 (50)	8 (50)	
CK-MB	< 25	57	11 (19.3)	46(80.7)	0.002
	≥ 25	29	15 (51.7)	14(48.3)	
D- dimer	< 0.05 ug/mL	3	0 (0)	3 (100)	0.415
	≥0.05 ug/mL	87	24 (21.1)	90 (78.9)	

Tablo 52. Hastaların 30 günlük mortalite ile kullanılan skorların değerlendirilmesi.

		Sayı	30 günlük mortalite		P değeri
			Var (%)	Yok (%)	
PESI	Sınıf 1	9	1 (11.1)	8 (88.9)	0.153
	Sınıf 2	14	3 (21.4)	11 (78.6)	
	Sınıf 3	12	3 (25)	9 (75)	
	Sınıf 4	18	4 (22.2)	14 (77.8)	
	Sınıf 5	35	16 (45.7)	19 (54.3)	
Wells	Düşük	13	3 (23.1)	10 (76.9)	0.550
	Orta	46	13 (28.3)	33 (71.7)	
	Yüksek	29	11 (37.9)	18 (62.1)	
Wells Modifiye	Düşük	30	6 (20)	24 (80)	0.118
	Yüksek	58	21(37.2)	37 (63.8)	
PERC	Normal	3	3 (100)	0 (0)	0.226
	Anormal	85	24 (28.2)	61 (71.8)	

Tablo 53. PE saptanan olguların acil servis ve takip tedavi izlemleri.

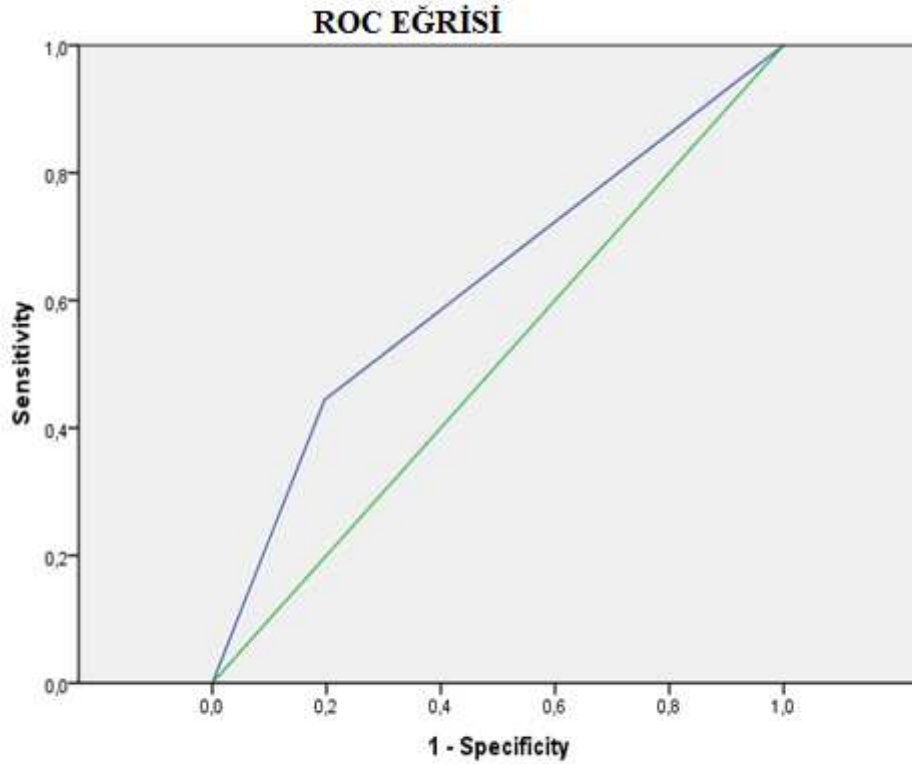
PE saptanan olguların 30 günlük nihayi sonlanımları	Hasta	Laktat < 2	Laktat $\geq$ 2	OR
Ölenler.	27	15	12	0.306 (0.114-0.822)
Hipotansif.	15	7	8	0.246 (0.077-0.780)
Acil serviste inotrop verilenler.	14	7	7	0.298 (0.092-0.970)
Acil serviste entübe edilenler.	8	3	5	0.187 (0.041-0.855)
Acil serviste CPR yapılanlar.	9	3	6	0.148 (0.034-0.650)
Acil serviste Trombolitik verilenler.	2	0	2	3.908 (2.726-5.606)
Göğüs hast.da entübe edilenler.	6	2	4	0.161 (0.027-0.948)
Göğüs hast.da CPR yapılanlar.	5	2	3	0.226 (0.035-1.445)
Göğüs hast.da inotrop verilen.	6	2	4	0.161 (0.027-0.948)
Göğüs hast.da Mekanik Ventilator.	5	1	4	0.079 (0.08-0.752)

Tablo 54. Hastaların 30 günlük takipleri sonucunda laktat değerleri değerlendirilmesi:

	Plasma Laktat Seviyesi	Eksitus	Sağ	Toplam
1.grup	$4.60 \geq$	20	58	78
2.grup	$4.6 <$	7	0	7
Toplam		27	58	85

Hastaların 30 günlük takipleri sonucunda laktat değerleri değerlendirildiğinde; laktat düzeyleri 6.saatte 4.6 mmol üstünde olan, 7 hastadan 7'side ölmüştür. 4.6 mmol un altında olan 78 hastanın 20' si ölmüştür. İstatistiksel olarak 4.6 değerinin mortaliteye göre 6. saat laktat düzeyi için bir “cut off” değeri olduğu söylenebilir.

30 günlük ölüm açısından altın standart olarak kabul edilen Pulmoner emboli ciddiyet indeksine, laktat kullanılabilirliğini göstermek amacıyla Receiver Operating Curve (ROC) eğrisi yapılmıştır. Şekil 7'de gösterilen Area Under Curve (AUC) değeri 0.624 olarak hesaplanması nedeniyle laktat değerinin 30 günlük mortalite açısından zayıf-orta değerde bir anlamlılığa sahip olduğu saptandı (Şekil 7). (AUC:0,624, p değeri: 0.016 ve % 95 güven aralığı: 0.492- 0.756 arasındadır.



Şekil 6. 30 günlük mortaliteyi, laktat ile belirlemek için yapılan ROC eğrisi:

Yapılan ROC eğrisi sonrasında; geliş plazma laktat düzeyleri için sensitivite ve spesifisite değerlerine bakıldığında sensitivite değeri 0.44, spesifite değeri 0.80 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 55. Pulmoner Emboli Ciddiyet indeksi sınıflaması ve laboratuvar bulgularının ilişkisi:

	Değer	PESI Sınıf 1-2 Hasta Sayısı	PESI Sınıf 3-4-5 Hasta Sayısı	P değeri
Hs TnT	< 0.014 ng/mL	15	11	0,000
	≥ 0.014 ng/mL	8	52	
Laktat 0. Saat	< 2 mmol/L	21	43	0,020
	≥ 2 mmol/L	2	22	
Laktat 6. Saat	< 2 mmol/L	17	46	0.979
	≥ 2 mmol/L	6	16	
Laktat 12. Saat	< 2 mmol/L	17	43	0.194
	≥ 2 mmol/L	2	14	
RVD	Normal	16	51	0.390
	Anormal	7	14	
D -dimer	< 1500	3	7	0.716
	≥ 1500	17	52	

Laktat seviyesi 2 mmol/L'un altında olan 64 olgudan 15'i (% 23,4), laktat seviyesi 2 mmol/L'un eşit ve üstünde olan 24 olgudan 12 si (% 50), laktat seviyesi 4 mmol/L' ün üstünde olan 12 olgunun 6'sı (% 50) ölmüştür. "Cut off "değeri 2 mmol/L olarak alındığında % 44 sensitivite, % 80 spesivite göstermiştir. Bunula birlikte pozitif prediktif değeri % 50 negatif prediktif değeri % 76 olarak bulunmuştur.

Tablo 56. Hastaların 30 günlük takipleri sonucunda laktat değerleri değerlendirildiğinde.

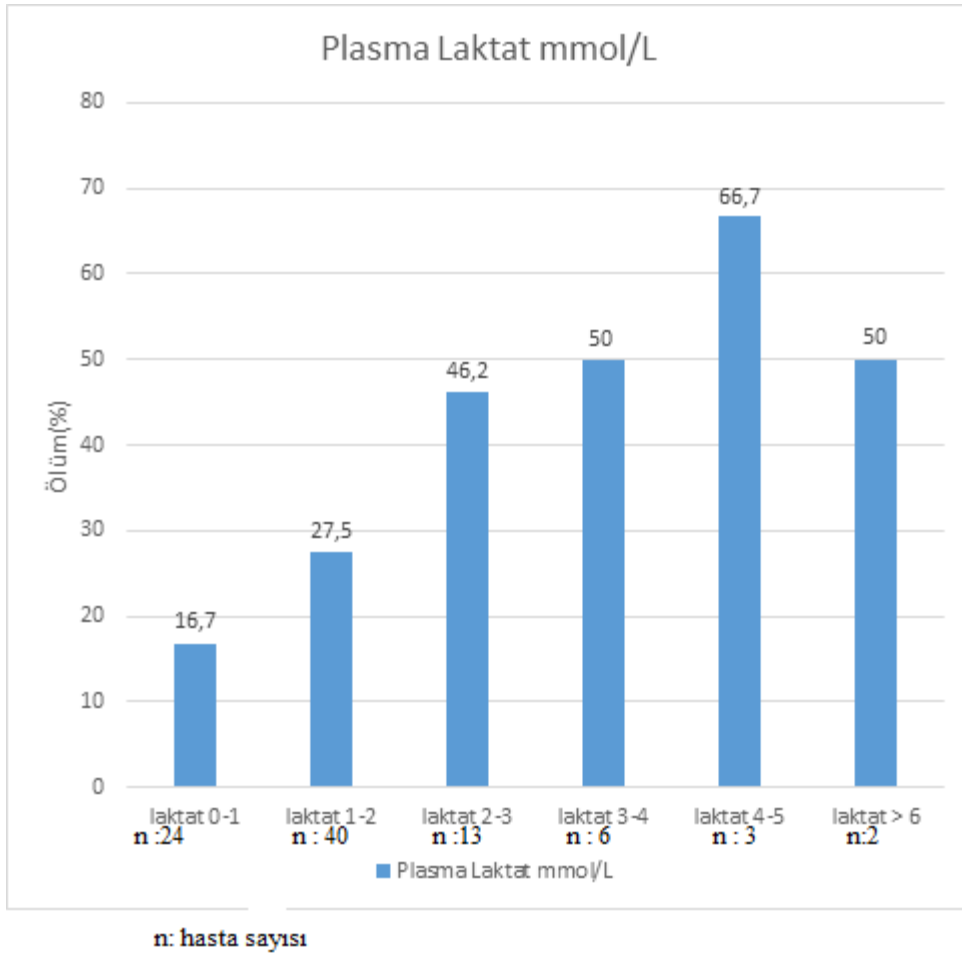
	Laktat	Troponin T	PESI
Duyarlılık	0.44	0.88	0.85
Özgüllük	0.80	0.38	0.31
PPD	0.50	0.38	0.35
NPD	0.76	0.88	0.82
PLR	2.22	1.43	1.23
NLR	0.69	0.30	0.48

Şok ve hipotansif hasta grubunu ayırarak normotansif hastalar üzerinden laktatın 30 günlük prognozu değerlendirildiğinde; pozitif prediktif değeri (PPD) % 43.75, negatif prediktif değeri (NPD) % 77.19 olarak hesaplanmıştır.

Hastalar risk sınıflamasına göre sınıflandırıldıklarında yüksek riskli hastalarda; laktat 2'nin altında iken 7 kişiden 2'si ölmüş, laktat 2'nin üstünde iken 8 kişiden 5 kişi ölmüştür. Orta yüksek risk grubundaki hastalardan Laktat < 2 mmol/L olan 6 hastadan 30 günlük takipte ölen sayısı 1 iken Laktat ≥2 mmol/L olan 2 hastadan 30 günlük takipte ölen yoktur.

Orta düşük risk grubunda ki hastalardan Laktat < 2mmol olan 39 hastanın 30 günlük takipte ölen sayısı 11 iken, Laktat ≥ 2mmol/L olan 15 hastadan 30 günlük takipte ölen sayısı 8'dir. (Şekil 5). Özellikle düşük risk grubunda bulunan 11 hastanın tümü laktat 2mmol'un altında olup 30 günlük mortalitesi yoktur. Orta düşük risk grubunda hasta sayısının fazlalığı ve bununla birlikte mortalite yüksekliği nedeniyle olguların mortalite sebeplerinin detaylı incelenmesine gereksinim duyuldu. Mortal seyreden 19 olgudan 7'sinin 80 yaş üzeri olması, 80 yaş altı olan olgulardan 3'ünün pankreas kanseri, 2'sinin mide kanseri, 2'sinin akciğer ve 1'inin de over kanseri mevcuttu. Diğer 4 olgunun ise kronik hastalıkları mevcuttu.

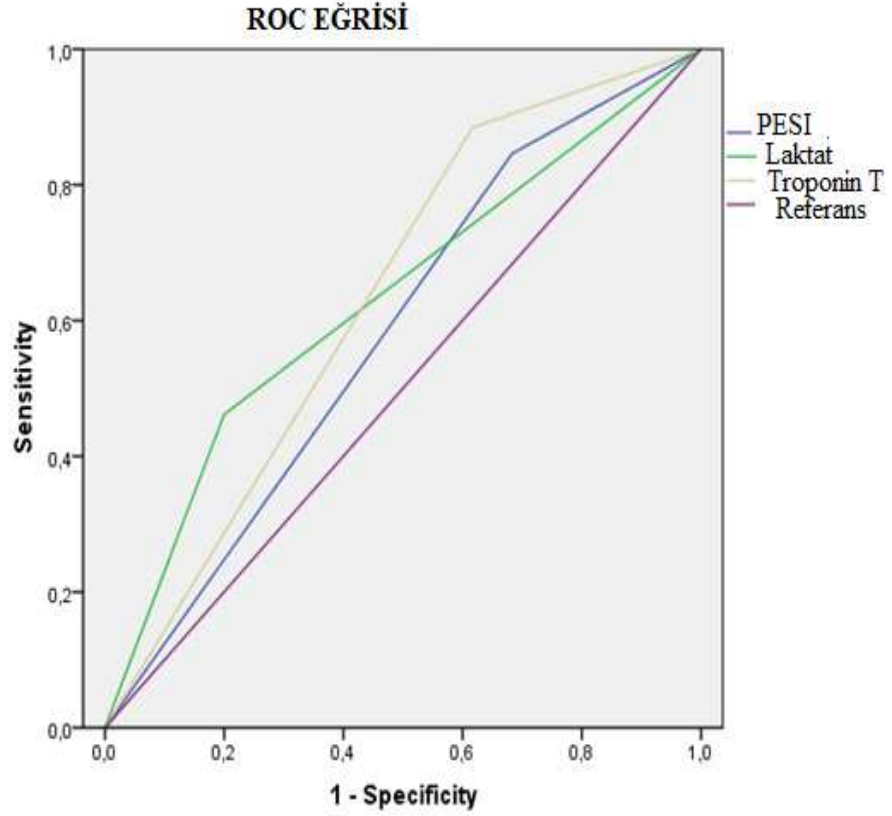
Hastaların 0. saat, 6. saat ve 12. saat laktat değerleri takip edildiğinde; laktat düzeyi progresyon gösteriyorsa mortalitenin arttığı tespit edildi.



Şekil 7. Pulmoner Emboli hastalarında laktat ile prognoz ilişkisi.

ROC Eğrisi analizlerine göre, plazma Laktat değerleri 30 günlük mortaliteyle karşılaştırıldığında eğrinin altında kalan alan 0.631 (% 95 güven aralığı 0.497-0.764) olarak hesaplandı.

Benzer işlem high sensitif troponin T değerleri için de yapıldığında, eğrinin altında kalan alan 0.634 (% 95 güven aralığı 0.513-0.755), olarak PESI için ise alan 0.581 (% 95 güven aralığı 0.454-0.709) olarak hesaplandı.



Şekil 8. ROC Eğrisi analizleri; PESI, Laktat, Troponin T.

Plazma laktat seviyesi ve PESI'nin mortalite üzerindeki öngörüsünü anlamak için PESI skoru 0 ve 1 arasında olan olguların plazma laktat değerlerine bakılmaksızın mortalite sonuçlarına bakıldığında, 9 olgunun 1' nin (% 11.1) öldüğü görüldü. Sonrasında PESI değeri 1'den yüksek ve plazma Laktat seviyesi 2mmol/L nin altında olan olgularda bu değerin % 26 ve plazma laktat seviyesi 2mmol/L'e eşit veya üstünde olanlarda bu değerin % 47.8' e yükseldiği görüldü.

5. TARTIŞMA

Akut pulmoner emboli kavramını ilk 1819 yılında Laennec tanımlamıştır. Bundan bir asır sonra 1928 yılında Lungdahl 38 ve 51 yaşlarında sağ kalp yetmezliği nedeni ile ölen iki kadın hastanın otopsisini sonrası kronik tromboemboli kavramını ortaya atmıştır (270).

Pulmoner emboli, acil serviste sık karşılaşılan ve tanıdan sonra ki ilk üç aylık süreçte ortalama %10-15 oranında ölümle sonuçlanan, kardiyovasküler sistem mortalite ve morbiditesinin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır (271, 272). İnme ve akut koroner sendromun aksine son yıllarda mortalitesinde belirgin bir azalma görülmemiştir. Büyük olasılıkla kısa süreli prognoz ve tedavi stratejilerindeki küçük ilerlemelerle ilgilidir (273). Tanısal testlerin özellikle BT'nin artışı ile birlikte acil servislerde daha sık karşılaşılan pulmoner embolinin, tanı ve tedavi süreci hastanın drumuna bağlı olarak değişmektedir. Mortalitenin ve morbiditenin azaltılması bununla birlikte acil servis ve göğüs hastalıkları servislerinde yatış süreleri, maliyetleri hesap edildiğinde daha düşük riskli hastaların erken taburculuk ve ayaktan tedavilerinin planlanması gerekmektedir.

Hirsh ve ark.'nın yaptığı çalışmada PTE için her yıl yaklaşık 600 bin olgu ve 60 bin civarında insan ölümü hesaplanmakta ve genel olarak mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebi olarak kabul edilmektedir (274). Mortalitesi bu kadar yüksek olan bir durum olması nedeniyle akut PTE tedavisinde hızlı ve kesin risk değerlendirmesi önemlidir. Bu nedenle birçok model geliştirilmiştir. Bu modellerden biri olan Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi (PESI), risk değerlendirmede kullanılan basit, uygulaması kolay bir modeldir.

Akut pulmoner emboli tanısı ile takip edilen hastalar da şok veya hipotansiyon ya da sağ-tarafli ventrikül disfonksiyonu, kardiyak yaralanma belirteçlerin varlığı kısa vadeli mortalite riskini arttırmıştır. Bu hasta grubu sadece heparin tedavisinden daha agresif olan bir tedaviden yarar görebilirler (249). Bunun aksine, normotansif hasta grubu içinde daha agresif bir tedavi ihtiyacı tartışma konusudur. ESC 2014 PTE klavuzu bu tartışmaya önem vermiş olduğu görülmektedir. PESI ile risk sınıflandırılması yapılmış, Ekokardiyografi ile RV disfonksiyonu değerlendirilerek, kardiyak yaralanma belirteçleri kullanılarak; normotansif hasta grubu orta - yüksek risk, düşük - orta risk ve düşük risk olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma ile erken mortalite riskini öngörülmesi ve buna uygun tedavi protokolleri hedeflenmiştir (275).

Ancak, ekokardiyografi acil servis ortamında 24 saat bakılabilmesi, teknik zorluklar RV disfonksiyonu kriterleri hakkında bazı anlaşmazlıklar ve düşük pozitif öngörü değeri (yaklaşık % 10) hasta yönetimini zorlaştırabilmektedir. RV etkilenmesini gösteren biyokimyasal belirteçler arasında, troponinler PTE olan hastalarda özel dikkat kazanmıştır. Tek bir kan testi kullanımı kolay ve acil ortamda daha uygun görünse de, troponinler iyi bir negatif prediktif değeri ($> \% 90$) gösterir ama çok düşük bir pozitif öngörü değeri vardır (276).

Vanni S ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; pulmoner emboli tanısı konan hastalarda yüksek plazma Laktat seviyeleri; şok ve hipotansiyon veya RV disfonksiyonundan bağımsız olarak yüksek ölüm riski ve olumsuz sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Bu akut pulmoner emboli hastalarında yüksek plazma laktat düzeyleri ve kısa vadeli mortalite arasında ilişki gösteren prospektif bir çalışmaydı (8).

Akut PE'si olan hastalarda yaş ortalaması 62'dir; hastaların yaklaşık % 65'i 60 yaşlarında ya da üzerindedir. Elli yaşlarından genç olanlarla karşılaştırıldığında, 80 yaşın üzerinde olan hastalarda gözlenen oranlar sekiz kat yüksektir. Bir çok çalışmada erkek ve kadın cinsiyeti arasında bir insidans farkı bulunmamıştır (277). Bizim çalışmamızda ise, (% 51.1) kadın olmak üzere PTE tanısı konulan 88 hasta bulunmaktadır. Hastaların yaş ortalaması çalışmamızda 68.1 olarak saptanmıştır.

Laktat seviyesi 2 mmol/L'un altında olan 64 olgudan 15'i (% 23.4), laktat seviyesi 2 mmol/L'un üstünde olan 24 olgudan 12'si (% 50), laktat seviyesi 4 mmol/L' ün üstünde olan 12 olgunun 6'sı (% 50) ölmüştür. Cutoff değeri 2 mmol/L olarak alındığında % 44.4 duyarlılık, % 80.3 özgüllük göstermiştir. Bununla birlikte pozitif prediktif değeri % 50, negatif prediktif değeri % 76, bulunmuştur.

Vanni S ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma da laktat düzeyi 2 mmol/L az olan 189 hastanın 3'ü (% 1.6 ; % 95 güven aralığı % 0.8,% 1.9), 2 mmol/L'ye eşit ya da daha büyük plazma laktat seviyesi olan 81 hastanın 14'ü 30 günlük takipte ölmüştür. (% 17.3; % 95 güven aralığı % 11.9 ile % 20) . Bunlardan, 4 mmol/L eşit veya daha büyük plazma laktat seviyesi olan 17 hastanın 7'si ölmüştür. (% 41.2 ; % 95 güven aralığı % 50.8 ile % 22.6). % 82.4 duyarlılık ve % 73.5 özgüllük, pozitif öngörü değeri % 17.3, negatif prediktif değeri % 98.4 bulunmuştur. Çalışmalar karşılaştırıldığında duyarlılığın daha düşük, özgüllüğün daha yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda, yüksek laktat düzeylerinin; hipotansiyon, taşikardi ve sağ ventriküler disfonksiyon gibi hemodinamik değişkenlerle birlikte arteriyal oksijen saturasyonu gibi non-hemodinamik değişkenlerle de ilişkili olduğu sonucuna vardık. Bu bulgu; yüksek laktat düzeylerinin; pulmoner emboli hastalarında hemodinamik durumun ötesinde bir öneme sahip olduğunu ve aynı zamanda doku hipoksisinin erken bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Hastaların 30 günlük takipleri sonucunda laktat değerleri değerlendirildiğinde; laktat düzeyleri 6.saatte 4.6 mmol üstünde olan, 7 hastadan 7'side ölmüştür. 4.6 mmol'un altında olan 78 hastadan ise 20'si ölmüştür. İstatistiksel olarak 4.6 değerinin mortaliteye göre 6.saat laktat düzeyi için bir "cut off" değeri olduğu söylenebilir.

Plazma laktat seviyesinin yükselmesiyle birlikte, 30 günlük mortalite de progresif bir artış gözlemlendi. Hastaların 0. saat, 6. saat ve 12. saat laktat değerleri takip edildiğinde; laktat düzeyi progresyon gösteriyorsa mortalitenin arttığı tespit edildi.

Şok ya da hipotansiyon ya da sağ-terafı ventrikül disfonksiyonu veya yaralanma belirteçlerin varlığından bağımsız akut pulmoner emboli tanılı hastalarda yüksek plazma laktat düzeyleri ve kısa vadeli mortalite arasında bir ilişki gözlenmektedir. Yüksek plazma laktat düzeyleri, daha agresif bir tedaviden fayda görebilecek normotansif hastaların belirlenmesi için yararlı bir parametre olabilir.

PEITHO çalışması ve ESC 2014 klavuzunda şok ve hipotansif hasta grubunu ayırarak normotansif hastalar üzerinden yapılan risk sınıflandırması esas alınarak PE hastaları risk grubuna göre sınıflandırıldı. Bu sınıflandırma ile laktatın 30 günlük prognozu değerlendirildiğin de; pozitif prediktif değeri % 43.75, negatif prediktif değeri % 77.19 olarak hesaplanmıştır.

Hastalar risk sınıflamasına göre sınıflandırıldıklarında yüksek riskli hastalarda; laktat 2'nin altında iken 7 kişiden 2'si ölmüş, laktat 2'nin üstünde iken 8 kişiden 5 kişi ölmüştür. Orta yüksek risk grubundaki hastalardan laktat < 2mmol/L 6 hastadan 30 günlük takipte ölen sayısı;1. Laktat $\geq$ 2mmol/L 2 hastadan 30 günlük takipte ölüm yoktur. Orta düşük risk grubundaki hastalarda laktat < 2mmol olan 39 hastanın 30 günlük ölen sayısı 11, laktat $\geq$ 2mmol/L olan 15 hastanın 30 günde ölen sayısı da 8'dir. (Şekil 5) Özellikle düşük risk grubunda bulunan 11 hastanın 11'inde laktat 2 mmol'un altındadır ve 30 günlük mortalite yoktur. Düşük risk grubunda değerlendirilen hasta grubunun laktat

ile birlikte değerlendirildiğinde eve taburculuk ve ayaktan tedavi için yol gösterici olabileceği görülmektedir.

Pulmoner emboli kanıtlanmış hastalarda 2000 yılında Cenevre skoru geliştirilmiştir. PESI ortaya çıktığından beri daha iyi prognostik sonuç verdiği için kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışma rutin olarak elde edilebilen 11 klinik parametreden faydalanarak klinisyenlere görüntüleme veya laboratuvar testlerine ihtiyaç duymadan yatak başında PTE için risk belirleme olanağı sağlamıştır. Bu modelin düşük ölümcül veya ölümcül olmayan tıbbi sonuca sahip PTE'li hastaları doğru tanımladığı bildirilmiştir. Otuz günlük sonucun tahmin edilmesi için test karakteristikleri (mortalite, VTE rekürrensleri ve major kanama) yapılan çalışmada karşılaştırılmıştır (180). Bizim çalışmamızda da Acil Servis'te PTE tanısı konulan 88 hastanın PESI ile birlikte laktatın prognoz üzerine etkisini 30 günlük mortalitesi bakılarak değerlendirdi.

PESI skorlamasına bakıldığında hastalarımızın 23'ü (% 26.1) düşük risk grubunda (Sınıf 1-2), 63'ünde (% 73.9) yüksek risk grubunda yer almaktaydı. Nordenholz ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre 168 hastadan 91'inin (% 54,2) düşük risk grubunda olduğu bulunmuştur (sensitivite % 83). Bu hastaların sadece 5'inin (% 5.4) öldüğü bildirilmiştir (278). Bizim çalışmamızda ise düşük risk grubundaki hastalarda 30 gün içinde mortalite sayısı 4 (% 17.3) olarak tespit edildi. PESI yüksek risk sınıfında ki hastaların 23'ünün (% 35.4) 30 gün içinde öldüğü tespit edilmiş olup, iki grup arasında mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Çalışmamızda da literatüre uygun şekilde PESI düşük olan hastaların 30 günlük mortalite oranları düşük olarak saptanmıştır.

Aujesky ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada PESI sınıflarına göre mortalite oranları sınıf 5 için % 24.4, sınıf 4 için % 10.4, sınıf 3 için % 3.1, sınıf 2 için % 1 ve sınıf 1 için % 0 olarak bulunmuştu (222). Donze ve arkadaşlarının çalışmasında PESI sınıf 1'de mortalite % 0, sınıf 5'te ise % 17.9 bulunmuştur (279). Chan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PESI sınıf 1, 2 ve 3'te mortalite görülmezken, sınıf 5'te 30 günlük mortalite % 9.2'dir. Çalışmamızda mortalite oranlarına baktığımızda sınıf 1'de 1 (% 11.1) sınıf 2'de 3 (% 21.4) sınıf 3'de 3 (% 25), sınıf 4'de 4(% 22.5), sınıf 5 de 16 (% 45.7) saptandı. Bu çalışmanın mortalite oranları birbirlerine paralel olarak saptanmadı. Sınıf 1 ve sınıf 5 arasında belirgin bir mortalite artışı görülmekle birlikte, literatürde ki çalışmalarla uyumsuz olması olgu sayısının az olmasına bağlandı.

PESI çok fazla değişken içermesi nedeni ile klinik kullanımda zaman alan ve pratik olmayan bir yöntemdir. Jimenez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PESI 6 değişkene indirgenerek (sPESI) geliştirilmiş ve sPESI ile PESI'nin prognostik kesinliği birbirine benzer bulunmuştur. Bu çalışmada sPESI ile düşük riskli bulunan olgularda kısa dönem mortalite % 1, yüksek riskli olgularda % 10.9 olarak saptanmıştır (222).

Acil servise nefes darlığı, göğüs ağrısı, bilinç bulanıklığı ve taşikardi ile başvuran hastalarda, kardiyak ve kardiyak olmayan sebeplerin ayırt edilmesi için Hs Troponin T genellikle diğ er tanısal tedaviler ile birlikte yapılan bir testtir. Hastalardan alınan kanda çalışılabilen, hsTnT'nin 30 günlük mortalite hakkında bir belirteç olarak kullanılabilirliğinin tahmini çalışmamızın hedeflerinden biri olmuştur. Pulmoner Tromboemboli vakalarında, RV yetmezliğini gösteren hemodinamik instabilite durumlarında yüksek oranda erken dönem mortalite belirlenebileceğı için hızlıca rekanalizasyon tedavileri uygulanabilmektedir. Ancak başvuru sırasında hemodinamik olarak stabil olan vakalarda, prognoz belirlenmesinde laboratuvar belirteçlerinden kardiyak troponinler akut PTE olgularının kısa dönem prognozlarının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Lankeit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hsTnT yakın dönem prognoz belirlenmesinde değer olarak 0.014 ng/mL limit değerinin alınması belirtilmiştir (280). Lankeit ve arkadaşlarının çalışmasında, hastaların 312'sinde (% 59.3) yüksek değer saptanmıştır.

Yüksek değer saptanan hastaların 24'ünde (% 7.7) 30 günlük mortalite görülürken, hsTnT düzeyi düşük ölçülen 214 hastanın 3'ünde (% 1.4) 30 günlük mortalite gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda 0.014 ng/mL limit değeri alındığında; hastaların 26'sında (% 30.2) hsTnT değeri düşük, 60'inde (% 69.8) yüksek saptanmıştır.

HsTnT değeri düşük ölçülen hastaların 3'ünde (% 11.5), yüksek ölçülenlerin de 23'ünde (% 38.3) 30 günlük mortalite gözlendi. Biz çalışmamızda hsTnT limitini belirtilen şekilde alarak PTE tanılı hastalarda, prognoz üzerine tahmin gücü etkisinin olup olmadığını araştırmak amacıyla prognostik bir belirteç olarak kullandık. Bizim değerlerimizin literatürden farklı olmasında, hastalarımızın yaş ortalamasının yüksek olması ve hastalarımızda hsTnT'de yükseklik yaratabilecek diğ er hastalıkların bulunmasının etkili olduğı sonucuna varıldı.(p değeri=0.013).

Çalışmamız da PESI düşük ve yüksek risklerine göre hsTnT limit değeri arasında 30 günlük mortalite açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. 30 günlük mortalite belirlenmesinde PESI yerine hsTnT'nin kullanılabilirliğinin ROC eğrisi ile değerlendirilmesinde AUC=0,634 değeri elde edildiği için bu iki test arasında zayıf-orta ilişki saptanmıştır. ROC analizinde hsTnT 0.014 ng/mL değeri için sensitivite % 88 ve negatif kestirim değeri % 88 olarak literatürde ki çalışmalara benzer şekilde saptanmıştır.

Çalışmamızda en sık başvuru semptomları nefes darlığı, göğüs ağrısı, , öksürük ve çarpıntı olarak bulundu. Literatürde de en sık görülen semptomlar; dispne, plöritik ağrı, öksürük olarak sıralanmaktadır (281).

Başvuru semptomları ile mortalite ilişkisine bakıldığında, Konstantinides ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada başvuru esnasında senkop ve taşikardi varlığı mortalite ile ilişkili bulunmuştur (282). Geibel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde başvuru esnasında senkop varlığı mortalite ile ilişkili bulunmuştur (91). Bizim hastalarımızda başvuru şikayetlerinin mortalite ile ilişkisi değerlendirildiğinde; nefes darlığı ve hemomtizi mortalite ile ilişkili bulunmuşken, diğer başvuru nedenleri (göğüs ağrısı, çarpıntı, genel durum bozukluğu, öksürük...) mortalite ile ilişkisi saptanmamıştır.

Vital bulgular ve mortalite ilişkisine bakıldığında, ICOPER çalışmasında hemodinamisi stabil olgularda mortalite % 15.1, anstabil olgularda (hipotansiyon, şok varlığı) ise % 58.3 bulunmuştur. Aynı çalışmada hemodinamik durum en önemli prognostik faktör olarak gösterilmiştir (30). Bizim çalışmamızda hipotansiyon ve şok bulguları olan 15 hastanın 7'si (% 46.7) 30 günlük takipte ölmüştür. Stabil olan 73 olgunu ise 20'si (% 27.4) ölmüştür. Takip vitalleri gözlemlendiğinde 12. saat hipotansiyonu olan 8 hastadan 7'si ölmüştür. Bu hastalardan yalnızca 2'sine trombolitik tedavi başlanmış ve 2'si de ölmüştür.

Ayrıca taşikardik olan 56 hastanın 18 ölmüş (% 32.1), taşikardik olmayan 32 hastanın 9 (% 28.1)' u ölmüştür.

Takipne, PTE için spesifik olmamasına rağmen PTE olan çoğu hastada gözlenir. Bizim çalışmamızda hastaların % 13.6'sında takipne saptandı.

Şok indeksi, nabzın sistolik kan basıncına bölünmesi ile elde edilen basit bir değerlendirme yöntemidir ve kısa dönem mortalite için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir (283). Çalışmamızda şok indeksi limit değeri ≥ 0.9 olarak hastalar gruplandırıldığında, 38'inin (% 43.2) yüksek riskli olduğu ve bunlardan 14'nün (% 36.8) 30 günlük mortaliteye maruz kaldığı tespit edildi. Ancak yüksek mortaliteye rağmen istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

En sık kullanılan klinik tahmin kuralı, Wells ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan Kanada kuralıdır. Bu kuralın geçerliliği, hem üç kategorili (düşük, orta ya da yüksek klinik olasılık), hem de iki kategorili (PE muhtemel ya da değil) şemalar kullanılarak, geniş ölçüde sınanmıştır. Pulmoner emboli tanısı konulan olguların test öncesi olasılık değerlerine Wells klinik skorlaması ile bakıldığı zaman 13'ün (% 22.8) düşük riskli, 46'sının (% 38.3) orta riskli ve 29'unun (% 58) yüksek riskli olduğu belirlendi. Modifiye Wells skoru ile de değerlendirildiğinde; düşük olasılıklı 30 (% 30.6), yüksek olasılıklı 58 (% 45) olarak tespit edildi.

Çalışmamızda EKG bulgularına baktığımızda, sinüs taşikardisi hastaların 48'inde (% 54.5)'inde, S1Q3T3 patern 16'sında (% 18.2), atriyal fibrilasyon 8'inde (% 9.1), sağ dal bloğu 13'ünde (% 14.8), V1- V4 T negatifliği 12'sinde (% 13.6) ve normal sinüs ritmi 31'inde (% 35.2) tespit edilmiştir. PE hastalarında sıklıkla görülen EKG bulguları mortalite ile ilişkili bulunamamıştır. Goldhaber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da % 10-14 oranlarına varan PTE ve atriyal fibrilasyon birlikteliğine dikkat çekilmiştir (30).

Spesifik bir fibrin yıkım ürünü olan D-Dimer düzeyleri DVT ve PTE'li hastalarda artarken diğer birçok klinik tabloda da artabilir. Yüksek değerler hiçbir zaman tanı koydurucu değildir. Genel olarak kabul edilen görüş testin sensitivitesinin yüksek ancak spesifitesinin düşük olması nedeniyle normal değerler saptandığında pulmoner embolizmin dışlanabileceği yönündedir (121). Ancak testin duyarlılığı kullanılan ölçüm tekniğine bağlı olarak değişebildiğinden klinik olasılık skoru ve D-Dimer'in beraber yorumlanması önerilmektedir (122). Bizim çalışmamızda D-dimer düzeyi bakılan hastaların 87'sinin (% 97) D-dimer'ı yüksek tespit edilmiştir, ancak 30 günlük mortalite açısından istatistiksel anlam bulunamamıştır. Bu nedenle D-dimer testinin sonuçları değerlendirilirken laboratuvar da hangi tekniğin kullanıldığını bilmek gerektiği, hastanın klinik durumu, olasılık skoru ve diğer laboratuvar tetkikleriyle birlikte değerlendirmenin

yanlış pozitif ya da negatif sonuçları azaltacağı fikri benimsenmiştir. Hastanemizde Innovance D-dimer kit'i kullanılmaktadır.

Olguların laboratuvar verilerinin mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmek için ek olarak CK, CK-MB, NT-pro BNP, WBC değerlerine bakılmıştır. NT-pro BNP çalışmanın yapıldığı tarihlerde hastanede çalışılmadığı için çok az hastada kayıt edilebildi. WBC'nin ise mortalite ile herhangi bir ilişkisi bulunmadığı görülmüştür.

CK, CK-MB değerleri incelendiğinde; CK değeri yüksek tespit edilen 70 PE hastasının 30 günlük mortalitesi 18 bulunurken, düşük olan 16 hastanın ise 8'i 30 günlük takipte ölmüştür. CK-MB değeri düşük olan 57 hastanın 11'i (% 19.3), yüksek olan 29 hastanın ise 15'i (% 51.7) 30 günlük takipte ölmüştür. Literatür ile karşılaştırıldığında Stein PD arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 392 hastanın 29 unda CK-MB yüksek çıkmış, bunların 4'ü (% 14) takipte ölmüşlerdir. Mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Sağ ventrikül işlev bozukluğunu düşündüren ekokardiyografi bulgularının, PE'li hastaların en az % 25'inde ortaya çıktığı bildirilmiştir (192). Bir meta-analizde, sağ ventrikül işlev bozukluğu ile ilgili ekokardiyografi bulguları olan hastalarda PE'ye bağlı mortalite riskinin iki kat yüksek olduğu saptanmıştır (124). EKO, RV disfonksiyonunu göstermede güvenilir, kolay uygulanabilen ve ucuz bir yöntemdir. Ancak çoğu merkezde, akut dönemde EKO yapabilen bir uzmana ulaşmak zor olmaktadır. Stein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da sağ ventrikül genişlemesi olan ve olmayan olgularda mortalite oranları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. (249).

Bizim çalışmamız da PE ön tanısı ile toraks anjio BT çekilen tüm hastalar acil servis hekimleri veya kardiyologlar tarafından EKO ile değerlendirilmişlerdir. Hastaların yapılan EKO'da RV dilatasyonu (end-diastolik RV/LV oranı $\geq$ 0.9), septal duvarda paradoks hareket ve septumun sola deviasyonu varlığı, RV hipokinezisi, vena cava indeksi, kollaps durumu, triküspit yetmezliği gibi sağ ventrikülde yüklenme bulgularını düşündürebilecek veriler kayıt altına alındı. Pulmoner emboli tanısı hastaların 21 (% 23.9)'inde RV disfonksiyonu saptandı, 67 (% 76.1)olgunun EKO incelenmesi normal saptandı RV dilatasyon bulgusu saptanmayan 191 hastanın 67'sinde (% 35.1) toraks anjio BT ile PE saptanırken, RV dilatasyon bulgusu olan 36 hastanın 21'de (% 58.3) PE tanısı konmuştur. PE tanısı konan 88 hastanın 21'inde (% 31.3) RV disfonksiyonuna rastlanmıştır. RV disfonksiyonu saptanan olguların 6'sı (% 28.6) 30 günlük mortaliteye

sahipken, RV disfonksiyonu olmayan olgularda 30 günlük mortalite 21 (% 31.3) hastada saptandı. EKO'da sağ yüklenme bulgusunun olup olmasının mortalite üzerinde ki etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Bu sonuç genel olarak literatür ile korelasyon göstermemekle birlikte hastaların RV yüklenme bulgularının her zaman akut bir durumu göstermediğini, şok ve hipotansiyonu olan hastalarda, yüksek riskli hastalarda tanısal bir yöntem olarak kullanılabilmeyle birlikte mortalite ile ilişkili olarak kardiyak belirteçlerin kullanımının daha etkili olduğunu düşündürmektedir.

EKO'da end-diastolik RV/LV oranı ≥ 0.9 , septal duvarda paradoks hareket ve septumun sola deviasyonu varlığı, RV hipokinezi, vena cava indeksi, kollaps durumu, triküspit yetmezliği, ayrı ayrı değerlendirildi. Septal duvarda paradoks hareket veya septumun sola deviasyonu varlığı ve RV hipokinezi; RV/LV oranı ≥ 0.9 cap farkı ile karşılaştırıldığında daha az farkedildiği ancak her ikisinde p değerinin anlamlı çıktığı görülmüştür. Vena cava indeksi, kollaps durumu, triküspit yetmezliği PE ön tanısı veya prognozla ilişkili değildir.

Günümüzde, alt bacak kompresyon ultrasonografisi (KUS), DVT tanısında venografinin yerini büyük ölçüde almıştır. Proksimal DVT'de KUS'un duyarlılığı % 90'ın üzerinde, özgüllüğü % 95 civarındadır. KUS, PE'li hastaların % 30-50'sinde DVT olduğunu gösterir. Hastaların tanısal sürecinde DVT açısından tüm hastalar kompresyon USG değerlendirildi. 227 hastanın 28'inde femoral ya da popliteal vende DVT bulgusu saptandı. Bu hastaların toraks anji BT leri değerlendirildiğinde 23'ünde (% 82.1) PE saptandı.

Hastaların tanı sonrası, tedavi süreçleri ve sonlanımına bakıldığında; pulmoner emboli tanısı konan olgulardan; 2 (% 2.3) hastaya acil serviste trombolitik tedavi verilmiş, 8 (% 9.1) hasta entübe edilmiş, 9 (% 10.2) hastaya CPR yapılmış, 14 (% 15.9) hastaya inotrop tedavi başlanmıştır. 47 (% 53.4) hasta acil servisten göğüs hastalıkları servisine yatmış, 5 (% 5.7) hasta başka bir merkeze sevk edilmiştir.

Acil serviste 7 (% 8) kişi eksitus olmuş, 26'sının (% 29.5) taburcu edildiği tespit edilmiştir. Hastaların toplamda acil serviste kalış süreleri incelendiğinde minimum 1 saat, maksimum 230 saat ve ortalama 45.14 saat acil serviste kaldıkları gözlemlenmiştir.(standart sapma 40.89 olarak belirlenmiştir.)

6. KISITLILIKLAR

- PTE tanısı alan hastaların risk sınıflandırması yapıldığında, çalışmaya alınan olgu sayısını yetersiz olduğu görülmüştür. Özellikle orta - yüksek risk grubunda ki olgu sayısının azlığı değerlendirmede kısıtlılık yaratmıştır.
- Çalışmaya alınan hasta grubunun yaş ortalamasının yüksek olması, özellikle 80 yaş üstü olgu sayısının mortalite ile ilişkili olması bir kısıtlılık olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte çalışmaya alınan hastaların ek hastalıkları ve özellikle maligniteleri yüksek mortalite oranları ile ilişkili görülmüştür.
- Çalışmanın yapıldığı süre içerisinde, hastanemiz labaratuvarında NT-proBNP'nin çalışılmıyor olması nedeniyle çok az olguda değerlendirilmiştir.

7. SONUÇLAR

- Acil serviste PE tanısı konan hastalar da yüksek plazma laktat düzeylerinin kısa dönem mortalite ile ilişkisi vardır.
- PTE saptanan hastalarda erken dönem risk sınıflaması yapılarak kişi bazında prognoz ve tedavi protokolleri belirlenmektedir. Başvuru sırasında özellikle normotansif olan hastaların prognozları, klinik takip ile birlikte uygulanacak tedavinin etkinliğine bağlıdır. PTE saptanan hastalarda artmış laktat değerleri hastane içi ve 30 günlük ölümlerle ilişkilidir.
- PE hastalarının tanı ve tedavi stratejilerinde sıklıkla kullanılan şok, hipotansiyon, RV disfonksiyonu ve kardiyak belirteçlerin varlığından bağımsız olarak yüksek plazma laktat düzeyleri kısa süreli mortalite ile ilişkili bulunmuştur.
- Hastaların 0. saat, 6. saat ve 12. saat laktat değerleri takip edildiğinde; laktat düzeyi progresyon gösteriyorsa mortalitenin arttığı tespit edilmiştir.
- İstatistiksel olarak 4.6 değerinin mortaliteye göre laktat düzeyi için bir “cut off” değeri olduğu söylenebilir.
- Troponin yakın dönem prognoz öngörüsü için yüksek sensitiviteye sahip bir bulgudur. Laktat ile birlikte kombine kullanımı daha etkili bir prognoz göstergesi olabilir.
- Troponin ve CK-MB yüksekliği mortalite ile ilişkili bulunmuştur.
- PESI düşük ve yüksek risklerine göre hsTnT limit değeri arasında 30 günlük mortalite açısından anlamlı ilişki saptanmıştır.
- EKO veya BT ile değerlendirilen sağ yapı disfonksiyonunun PE tanısı konmasında ve sınıflandırılmasında önemli olduğu ancak mortalite ile ilişkili olmadığı görülmüştür.
- Acil servisimizde tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve yüksek riskli hastaların daha agresif bir tedavi protokolü ile tedavi edilmesinin gerekli olduğu görülmektedir.
- KUS, acil serviste güvenle kullanılabilen, değerlendirmesi kolay ve tanı stratejisinde önemli bir tetkiktir.
Pulmoner emboli ön tanısı ile değerlendirilen olguların test öncesi olasılık değerlerine Wells klinik skorlaması ve modifiye Wells skorlaması kullanışlı klinik parametrelerinden oluşur.

8. KAYNAKLAR

1. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med.* 2009;37:2827–39.
2. van Beek EJ, Brouwerst EM, Song B, Stein PD, Oudkerk M. Clinical validity of a normal pulmonary angiogram in patients with suspected pulmonary embolism— a critical review. *Clin Radiol* 2001;56:838–842.
3. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1301–1336.
4. Bova C, Crocco F, Ricchio R, Serafini O, Greco F, Noto A. Importance of troponin T for the risk stratification of normotensive patients with pulmonary embolism: a prospective, cohort study with a three-month follow-up. *Haematologica.* 2005; 90:423– 424.
5. Zagari F, Jordan M, Stettler M, et al. Lactate metabolism shift in CHO cell culture: the role of mitochondrial oxidative activity. *N Biotechnol.* 2013;30:238–45.
6. Matsushita K, Williams EK, Mongraw-Chaffin ML, et al. The association of plasma lactate with incident cardiovascular outcomes. The ARIC Study. *Am J Epidemiol.* 2013;178:401–9.
7. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37:96-104.
8. Vanni S1, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, Bartolucci M, Bartolini M, Grifoni S. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med.* 2013 Mar;61.
9. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:324–329.

- community. ArterioscleHeit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Arterioscler 2008 March.
10. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Kaptein AA, Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. Chest. 2010 Dec;138(6):1432-40.
 11. Copenland AR. Sudden Natural Death Due To Pulmonary Thromboembolism The Medical Examiner's Jurisdiction. Md Sci Law. 1987; 27: 188-89.
 12. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Arch Intern Med 2002; 162: 1182-9.
 13. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism; A 25-year population-based study. Arch Intern Med. 1998.
 14. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis 1975;17:259–270.
 15. De Monaco NA, Dang Q, Kapoor WN, Ragni MV. Pulmonary embolism incidence is increasing with use of spiral computed tomography. Am J Med.2008;121:611-17.
 16. Torbicki A, van Beek EJR, Charbonnier B, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Task Force Report. Guidelines on Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. Eur Heart J. 2000; 21:1301-36.
 17. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemost 2000;83:657–660.
 19. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis 1975; 17: 259–70.
 20. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. Chest2007; 131:517–23.

21. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58.
22. Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117: 19-25.
23. Hron G, Kollars M, Binder BR, et al. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA* 2006; 296: 397-402.
24. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin optimal duration Italian trial investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 165-9.
25. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 580-94.
26. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *Haematologica*. 2007 Feb;92(2):199-205.
27. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007; 44: 62-9.
28. Shrivastava S, Ridker PM, Glynn RJ, et al. D-dimer, factor VIII coagulant activity, low intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1208-14.
29. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. 2003; 290.
30. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386–1389.

31. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol* 2004;57:1254–1257.
32. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based study *Arch Intern Med*. 2002 Jun 10;162(11):1245-8.
33. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182-9.
34. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: I4-I8.
35. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182-9.
36. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based study. *Arch Intern Med* 2002 Jun 10;162(11):1245-8.
37. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008 Mar 6;358(10):1037-52.
38. Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population the city of Malmo, Sweden. *APMIS*.
39. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000;83:657–660.
40. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'. *Arch Intern Med* 1997;157:1665–1670.
41. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610-19.

43. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005; 293: 715-22.
44. Canegieter SC, Doggen CJ, Van Houwelingen HC, et al. Travel related venous thrombosis: Results from a largepopulation-based case study control study (MEGA study). *PLoS Med* 2006; 3: e307.
45. Chee YL, Watson HG. Air travel and thrombosis. *British J Haematol* 2005; 130: 671-80.
46. Adi Y, Bayliss S, Rouse A, Taylor RS. The association between air travel and deep vein thrombosis: Systematic Review & Meta analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2004; 4: 1-8.
47. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2005; 3: 1187-94.
48. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
49. Darze ES, Latado AL, Guimaraes AG, et al. Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest* 2007; 131(6):1838-43.
50. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness. *Arch Intern Med* 2004; 164: 963-8.
51. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective case control study. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 810-6.
52. Erelel M, Cuhadaroglu C, Ece T, Arseven O. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002; 96: 515-8.
53. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 144: 390-6.

54. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *Chest* 2005; 128.
55. Kooij JD, van der Zant FM, van Beek EJ, Reekers JA. Pulmonary embolism in deep venous thrombosis of the upper extremity: more often in catheter-related thrombosis. *Neth J Med*. 1997 ;50(6):238-42.
56. Frizzelli R, Tortelli O, Di Comite V, et al. Deep venous thrombosis of the neck and pulmonary embolism in patients with a central venous catheter admitted to cardiac rehabilitation after cardiac surgery: *Intern Emerg Med* 2008;3:325-30.
57. Velmahos GC, Kern J, Chan LS, et al. Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report Part 1: analysis of risk factors and evaluation of the role of vena cava filters. *J Trauma* 2000; 49: 132-9.
58. Jay Menaker J, Stein DM, Scale TM. Incidence of early pulmonary embolism after injury. *J Trauma* 2007; 63: 620-4.
59. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33: (10 Suppl) S294-S300.
60. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58.
61. Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR, et al. A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Jun; 49(6): 580–590.
62. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292.
63. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med* 2005; 2 (suppl A): 18-27.

64. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and risk of venous thrombosis. *N Eng J Med*. 2001;344: 1527-35.
65. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome *N Engl J Med* 2002; 346: 752-63.
66. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia. *Arch Intern Med* 2006; 166: 729-36.
67. Atasay B, Arsan S, Gunlemez A, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonates and adults: a study in a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 627-34.
68. Okumus G, Kıyan E, Arseven O, et al. Hereditary thrombophilic risk factors and venous thromboembolism in Istanbul, Turkey: The role in different clinical manifestations of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemostasis* 2008; 14: 168-73.
69. McGehee WG, Klotz TA, Epstein DJ, Rapaport SI. Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency. *Ann. Intern Med* 1984; 100: 59-60.
70. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: Epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114: 28-32.
71. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003 Mar;89(3):493-8.
72. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005; 118: 978-80.
73. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008; 6: 632-37.

74. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Dergisi, Eylül 2010; Cilt 10, Ek 11.
75. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1987;10(5):971-978.
76. Delcroix M, Melot C, Lejeune P, Leeman M, Naeije R. Effects of vasodilators on gas exchange in acute canine embolic pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 1996 Apr;80(4):1240-8.
77. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000;48:23–33.
78. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* Mar;121(3):877-905.
79. Morpurgo M, Marzagalli M. Death in pulmonary embolism. In: Morpurgo M, ed. *Pulmonary Embolism*. New York: Marcel Dekker; 1994. p. 107-114.
80. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997;111:209–217.
81. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:870–874.
82. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992 Apr 9;326(15):97.
83. Wiedemann HP, Matthay RA. Acute right heart failure. *Crit Care Clin* 1985 Nov;1(3):631-61.
84. Sergysels R. Pulmonary gas exchange abnormalities in pulmonary embolism. In: Morpurgo M, ed. *Pulmonary Embolism*. New York: Marcel Dekker, 1994. p89–96.

85. Kasper W, Geibel A, Tiede N, Just H. Patent foramen ovale in patients with haemodynamically significant pulmonary embolism. *Lancet* 1992;340:561–564.
86. Kakturk N, Oguzulgen IK, Demir N, et al. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in older vs younger patients. *Circ J* 2005; 69: 981-6.
88. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O’Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B ... Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the report of EMPERORJ Am Coll Cardiol 2011;57.
89. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS. Diagnostic Value of Arterial Blood Gas Measurement in Suspected Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2105–2108.
90. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000;118(1):33–38.
91. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2005; 25: 843-48.
92. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353:190–195.
93. 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; 144:165–171.
94. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161:92–97.

95. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. JAMA ve 263:2753–2759.
96. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. JAMA 1990;263:2753–2759.
97. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspe PE presenting to the emergency. Ann Intern Med. 2001 Jul 17;135(2):98-107.
98. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med 1998;129:997–1005.
99. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med 2007;357:2277–2284.
100. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. Intern Med 2006; 144:812–821.
101. Rodger MA, Maser E, Stiell I, Howley HE, Wells PS. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. Thromb Res 2005; 116:101–107.
102. Runyon MS, Webb WB, Jones AE, Kline JA. Comparison of the unstructured clinician estimate of pretest probability for pulmonary embolism to the Canadian score and the Charlotte rule: a prospective observational study. Acad Emerg Med 2005; 12:587–593.
103. Le Gal G, Righini M, Parent F, van Strijen M, Couturaud F. Diagnosis and management of subsegmental pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2012; 10: 1486–90.

104. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008 Jan;99(1):229-34.
105. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 632-37.
106. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. Fourth Edition, Volume 2. Alfred P. Fishman, MD. 2009; 1423-47.
107. 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: 203-08.
108. 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;140:589–602.
109. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2007 Feb;5(2):296-304. Epub 2006 Nov 28.
110. R. Otero, J Trujillo Santos, A Cayuela, CmRodriguez, M. Barron, J.J. Martin et al. Haemodynamically unstable pulmonary embolism in the RIETE Registry systolic blood pressure or shock index? *Eur Respir J.* 2007; 30: 1111-16.
111. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL et al. Multidetector row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:1760–1768.
112. Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, van der HC, Buller 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.

113. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Buller HR. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (6): 1239-1242.
114. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999;13:1365–1370.
115. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001 Oct;115(1):150-2.
116. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E et al. D-Dimer in intra-uterine growth retardation and gestational hypertension. *Thromb Res*.
117. 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 Oct 1;109(5):357-61.
118. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance. *Am J Med*. 2000 Oct 1;109(5):357-61.
119. Douma RA, Le GG, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, Kruip MJ, Using an age dependent D-dimer cut-off value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded *Haematologica*. 2012 Oct; 97(10): 1507–1513.
120. Penalzoa A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, Le Gal G, Quentin-Georget S, Delvau N, Performance of age adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2012 Jul;10(7):1291-6.
121. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, Rodger M, Willemin WA, Le Gal G. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2009;101(5):886–892.

122. Van Belle A, Buller 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 Jan 11;295(2).
123. Leclercq MG, Lutisan JG, Van Marwijk KM, Kuipers BF, Oostdijk AH, van der Leur JJ et al. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study. *Thromb Haemost* 2003;89:97–103.
124. Ten Wolde M, Sohne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Buller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164:1685–1689.
125. Sevitt S, Gallaher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinicopathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961;48:475–489.
126. 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* 2001;135:98–107.
127. 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;129:1044–1049.
128. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128:243–245.
129. 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;95:963–96.
130. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004;91:187–195.

131. Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TW, Woodard PK et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:1071–1076.
132. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD et al. Multi-detector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2007;357: 2277–84. 71.
133. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-9.
134. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990; 97: 23-6.
135. Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, Philbrick JT. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000 Feb 14;160.
136. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:227–232.
137. Perrier A, Howarth N, Didier D, Loubeyre P, Unger PF, de Moerloose P et al. Performance of Helical Computed Tomography in Unselected Ann Intern Med. 2001;135:88-97.
138. van Strijen MJ, de Monye W, Kieft GJ, Pattynama PM, Prins MH, Huisman MV. Accuracy of single detector spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective multicenter cohort study of consecutive patients with abnormal perfusion scintigraph.
139. 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 CT: a multicenter management study. *Am J Med.* 2004 Mar 1;1.

140. Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002;360:1914–1920.
141. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001;219:629–636.
142. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 2003 May;227(2):455-60.
143. Winer-Muram HT, Rydberg J, Johnson MS, Tarver RD, Williams MD, Shah H et al. Suspected acute pulmonary embolism: evaluation with multi-detector row CT versus digital subtraction pulmonary arteriography. *Radiology* 2004;233(3):806-15.
144. 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;298:2743–2753.
145. 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 Apr 19;371(9621).
146. Rademaker J, Griesshaber V, Hidajat N, Oestmann JW, Felix R. Combined CT pulmonary angiography and venography for diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis: radiation dose. *J Thorac Imaging* 2001;16:297–299.
147. Brunot S, Corneloup O, Latrabe V, Montaudon M, Laurent F. Reproducibility of multi-detector spiral computed tomography in detection of sub-segmental acute pulmonary embolism. *Eur Radiol* 2005;15:2057–2063.
148. Eyer BA, Goodman LR, Washington L. Clinicians' response to radiologists' reports of isolated subsegmental pulmonary embolism or inconclusive interpretation of pulmonary embolism using MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2005 Feb;184(2):623-8.

149. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J* 1971;2:681–684.
150. Wolfe MW, Skibo LK, Goldhaber SZ. Pulmonary embolic disease: diagnosis, pathophysiologic aspects, and treatment with thrombolytic therapy. *Curr Probl Cardiol* 1993;18:587–633.
151. Walsh PN, Greenspan RH, Simon M, Simon A, Hyers TM, Woosley PC, Cole CM. Woosley PC, *Circulation* 47 (suppl II): 11-101, 1973.
152. Perrier A, Bounameaux H. Acute pulmonary embolism: diagnosis. In: Peacock AJ, Rubin L, eds. *Pulmonary Circulation*. London: Arnold, 2004. p414–428.
153. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome based meta analysis. *Arch Intern Med*. 2002 Dec 9-23;162(22):2537-41.
154. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110:744–749.
155. 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. *Br Med J* 2005;331:259.
156. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G et al. Shortterm clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101.
157. Perrier A, Tamm C, Unger PF, Lerch R, Sztajzel J. Diagnostic accuracy of Doppler-echocardiography in unselected patients with suspected pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 1998;65:101–109.
158. 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;21:180–183.

159. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996;78:469–473.
160. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A, Kober J et al. Quantitative Measures of Right Ventricular Dysfunction by Echocardiography in the Diagnosis of Acute Nonmassive Pulmonary Embolism. *echocardiography*.2006.04.037.
161. Kucher N, Luder CM, Dornhofer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003 Feb;24(4):366-76.
162. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G et al. Utility of an integrated clinical, echocardiographic, and venous ultrasonographic approach for triage of patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998.
163. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Pacheco R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001;85:628–634.
164. Krivec B, Voga G, Zuran I, Skale R, Pareznik R, Podbregar M et al. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest* 1995;108:978–981.
165. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacheco R, Chlebus M, Kuch-Wocial A, Pruszyński B et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs spiral CT. *Chest*. 1997 Sep;112(3):722-8.
166. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;79:1433–1435.
167. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2245–2251.

168. Stein PD, Matta F. Acute pulmonary embolism. *Curr Probl Cardiol.* 2010; 35: 314-76.
169. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, Meyer G, Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost.* 2012 May;10(5):743-50.
171. Kline JA, Webb WB, Jones AE, Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann Emerg Med* 2003;21:180–183.
172. 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 Feb;85(2):462-8.
174. Miron SD, Wiesen EJ, Feiglin DH, Cohen AM, Bellon EM. Generation of parametric images during routine Tc-99 m PYP inhalation/Tc-99 m MAA perfusion lung scintigraphy. Technical note. *Clin Nucl Med* 1991;16:501–505.
175. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:812–821.
176. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58:470–483.
177. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004 Dec 13;27;1.
178. Ghanima W, Almaas V, Aballi S, Dorje C, Nielssen BE, Holmen LO et al. Management of suspected pulmonary embolism (PE) by D-dimer and multi-slice computed tomography in outpatients: an outcome study. *J Thromb Haemost* 2007;5:296–304.

179. Elias A, Cazanave A, Elias M, Chabbert V, Juchet H, Paradis H et al. Diagnostic management of pulmonary embolism using clinical assessment, plasma D-dimer assay, complete lower limb venous usg and helical CT J Thromb Thrombolysis. 2011 Oct;32(3):386-91.
180. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. Thromb Haemost 2000;84:548–552.
181. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients Lancet. 1999 Jan 16;353(9148):190-5.
182. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Raskob GE, Gill GJ, Jay RM et al. Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. Chest 1985;88:819–828.
183. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients Lancet. 1999 Jan 16;353(9148):190-5.
184. Miniati M, Monti S, Pratali L, Di Ricco G, Marini C, Formichi B et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. Am J Med 2001;110:528–535.
185. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. Circulation 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I22-30.
186. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. Circulation 2006;113:577–582.
187. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Heart 1997;77:346–349.
188. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. Circulation 2005;112:e28–e32.

189. 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;341:507–511.
190. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. EchocardiographyDoppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997;134:479–48.
191. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777–1781.
192. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004 Apr;125(4):1539–45.
193. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;97:1946–1951.
194. van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJ, Putter H et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during. *Radiology* . June 2005 V 235, 3.
195. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, Kipfmüller F, Solomon SD, Costello P et al. Right Ventricular Enlargement on Chest Computed Tomography. A Predictor of Early Death in Acute Pulmonary Embolism *Circulation*. 2004;p November 8.
196. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;110:3276–3280.
197. Ghaye B, Ghuysen A, Bruyere PJ, D’Orio V, Dondelinger RF. Can CT pulmonary angiography allow assessment of severity and prognosis in patients presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to know. *Radiographics* 2006 Jan-Feb;26(1):23–39.

198. Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, Hou DD, Mayo-Smith WW. CT pulmonary angiography: quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome—initial experience. *Radiology* 2004;230:831–835.
199. Ghuysen A, Ghaye B, Willems V, Lambermont B, Gerard P, Dondelinger RF et al. Computed tomographic pulmonary angiographic findings to predict adverse outcomes in acute pulmonary embolism *Critical Care* 2015, 19(Suppl 1):P327 .
200. Kruger S, Merx MW, Graf J. Utility of brain natriuretic peptide to predict right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;108:e94–e95.
201. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute PE3. *Am J Cardiol* 2004, 93(2):26.
202. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pachon R, Szulc M, Kaczynska A et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2005 Oct;26(20):2166-72.
203. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzynska M et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2003 Oct;22(4):649-53.
204. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:1576–1578.
205. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV.
206. Kucher N, Walpoth N, Wustmann K, Noveanu M, Gertsch M. QR in V1—an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;24:1113–1119.
207. Punukollu G, Gowda RM, Vasavada BC, Khan IA. Role of electrocardiography in identifying right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005;96:450–452.

208. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez OP, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1988;9:534–540.
209. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes GM, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:227–229.
210. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2007;45:1259– .
211. Douketis JD, Crowther MA, Stanton EB, Ginsberg JS. Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2002 Ocak 14; 162 (1): 79-81.
212. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003;145:821–825.
213. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427–433.
214. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102:211–217.
215. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002;106:1263–1268.
216. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska A et al.
217. Douketis JD, Leeuwenkamp O, Grobara P, Johnston M, Sohne M, Ten Wolde M et al. The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011 Jul; 66(7): 12.

218. Kaczynska A, Pelsers MM, Bochowicz A, Kostrubiec M, Glatz JF, Pruszczyk P. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta*. 2006 Sep;371(1-2):117-2.
219. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007;28:224–229.
220. Scridon T, Scridon C, Skali H, Alvarez A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005;96:303–305.
221. Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism *Eur Heart J*. 2003 Sep;24(18):1651-6.
222. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1041–1046.
223. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Oct 15;172(8):1041-6. Epub 2005 Jul 14.
224. Nendaz MR, Bandelier P, Aujesky D, Cornuz J, Roy PM, Bounameaux H et al. Validation of a risk score identifying patients with acute pulmonary embolism, who are at low risk of clinical adverse outcome. *Thromb Haemost* 2004 Jun;91(6):1.
225. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2006 Ocak 23, 166 (2): 169-75.
226. 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;341:507–511.

227. Aujesky D, Roy PM, Guy M, Cornuz J, Sanchez O, Perrier A. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2006 Oct;96(4):478-82.
228. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med.* 2009 ;37:1670-7.
229. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011;19:74.
230. Karon, B.S., Scott, R., Burritt, M.F. et al, Comparison of lactate values between point-of-care and central laboratory analyzers. *Am J Clin Pathol.* 2007;128:168–17.
231. Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S. et al, Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368–1377.
232. Lavery, R.F., Livingston, D.H., Tortella, B.J. et al, The utility of venous lactate to triage injured patients in the trauma center. *J Am Coll Surg.* 2000;190:656–664.
233. Vincent JL, Dufaye P, Berre´ J, et al. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med* 1983;11:449–51.
234. Torbicki, A., Perrier, A., Konstantinides, S. et al, Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 20.
235. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol.* 2005 Nov; 20 (6): 496-501.
236. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation* 1973;47(2 Suppl. II):1–108.
237. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine intreatment of a lowcardiac output complicatingan acute increasein right ventricularafterload in dogs. *Anesthesiology* 1984;60(2):132–135.

238. 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.
239. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(1):130–136.
240. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Bluemel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism [see comments]. *Circulation* 1998;97(19):1946–1951.
241. Kjaergaard B, Rasmussen BS, de Neergaard S, Rasmussen LH, Kristensen SR. Extracorporeal cardiopulmonary support may be an efficient rescue of patients after massive pulmonary embolism. An experimental porcine study. *Thromb Res* 2012.
242. Yung GL, Fedullo PF. Disorders of the pulmonary circulation Part IX; Pulmonary Thromboembolic Disease in: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 4th ed. Philadelphia: 2008;Vol 2: 1.
243. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al; Matisse Investigators Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003 Oct 30; 349(18): 1695-702.
244. Dalla-Volta S, Palla A, Santolucando A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, Zonzin P, Zanuttini D, Barbaresi F, Agnelli G. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. *Am Coll Cardiol* 1992;20(3):520–526.
245. Meneveau N, Se´ronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, Caulfield F, Schiele F, Bernard Y, Bassand JP. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;129(4):1043–1050.
246. 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.

247. Meyer G, Vicaute E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E... Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370(15).
248. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997;111(5):1241–1245.
249. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29: 2276-15.
250. Tapson, V.F. Treatment of acute pulmonary embolism. UpToDate, March 21, 2007. 15.2.
251. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena cava filters with prevention of pulmonary embolism in with proximal deep vein thrombosis. *N.Engl J Med* 1998;338:409-415.
252. Squizzato A, Donadini MP, Galli L, Dentali F, Aujesky D, Ageno W. Prognostic clinical prediction rules to identify a low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2012;10(7):1276–1290.
253. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost* 2010;8(7):1509–1514.
254. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, Hardeman JA, van der Griend R, Koster T, Prins MH, Biesma DH. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010;8(6).
255. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, Renaud B, Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378(9785):41–48.

256. Otero R, Uresandi F, Jiménez D, Cabezudo MA, Oribe M, Nauffal D, Conget F, Rodríguez C, Cayuela A. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;126(1):e1–e5.
257. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011;9(8):1500–1507.
258. Brandjes DP, Heijboer H, Büller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;327(21):1485–1489.
259. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, ... P. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin. *Ann Pharmacother* 2010;44(6):994–1002.
260. Kilic A, Shah AS, Conte JV, Yuh DD. Nationwide outcomes of surgical embolectomy for acute pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145(2):373–377.
261. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H... Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287–1297.
262. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U... Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799–808.
263. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342–2352.
264. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P... Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129(7):764–772.

265. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T... Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129(4):479–486.
266. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, Renaud B... Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378(9785):41–48.
267. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1235–1241.
268. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM... Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011;9(8):1500–1507.
269. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC. randomized study. *Circulation* 2005;112(3):416–422.
270. Wittine LM, Auger WR. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2010; 12: 131-41.
271. Laporte S, Mismetti P, Décosus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: Registry. *Circulation* 2008; 117:1711–1716.
272. Drahomir Aujesky, David Jiménez, Maria K. Mor, Ming Geng, Michael J. Fine, Said A. Ibrahim. Weekend versus weekday admission and mortality after acute pulmonary embolism. *Circulation* 2009; 119:962–968.
273. Burge, A.J., Freeman, K.D., Klapper, P.J. et al, Increased diagnosis of pulmonary embolism without a corresponding decline in mortality during the CT era. *Clin Radiol.* 2008;63:381–386.

274. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on thrombosis. Circulation 1996;93: 2212-2245.
275. Agterof MJ, Schutgens RE, Moumli N, Eijkemans MJ, van der Griend R, Tromp EA, Biesma DH. A prognostic model for short term adverse events in normotensive patients with pulmonary embolism. Am J Hematol 2011;86(8):646–649.
276. Binder L, Pieske B, Olschewski M , et al. , N-terminal pro-beyin akut pulmoner emboli risk sınıflandırması için ekokardiyografi ile takip natriüretik peptid veya troponin testi. Sirkülasyon. 2005 ; 112 : 1573 - 9 .
277. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. ‘The Study of Men Born in 1913’. Arch Intern Med 1997;157:1665–1670.
278. Nordenholz K, Ryan J, Atwood B, Heard K. Pulmonary Embolism Risk Stratification: Pulse Oximetry And Pulmonary Embolism Severity Index J Emerg Med. 2011;40(1):95-102.
279. Jacques Donzé, Grégoire Le Gal, Michael J Fine, Pierre-Marie Roy, Olivier Sanchez, Franck Verschuren, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. Thrombosis and Haemostasis. 2.
280. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M ... Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute Pembolism: a prospective validation study. Circulation 2011.
281. Paul D. Stein, Afzal Beemath, Fadi Matta, John G. Weg, Roger D. Yusem, Charles A. Hales et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. Am J Med. 2007; 120:871-79.

282. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. *Circulation*. 1997; 96: 882–86.
283. R. Otero, J Trujillo Santos, A Cayuela, CmRodríguez, M. Barron, J.J. Martín et al. Haemodynamically unstable pulmonary embolism in the RIETE Registry systolic blood pressure or shock index? *Eur Respir J*.2007; 30: 1111-16.
284. De Monaco NA, Dang Q, Kapoor WN, Ragni MV. Pulmonary embolism incidence is increasing with use of spiral computed tomography. *Am J Med*.2008;121:611-17.
285. Erkan Levent. Pulmoner Tromboembolizm Özel Sayısı. Ed. Numan Numanoglu. Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları 2003; Vol:1, No:3.
286. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108: 978-81.
287. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999;13:1365–1370.
288. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;95:715–719.
289. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990; 97: 23-6.
290. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JT, Greenspan RH, Ravin CE. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED study. *Radiology*. 1993;189: 133-36.
291. Schoepf UJ, Savino G, Lake DR, Ravenel JG, Costello P. The age of CT pulmonary angiography. *J Thorac Imaging* 2005;20:273–279.
292. Stein PD, Saltzman HA, Weg JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1991;68:1723–1724.

293. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116: 427– 433.
294. Gordon L. Yung, P.F.F. Pulmonary Thromboembolic Disease. *Fishman's pulmonary Diseases and Disorders*, 2008. 2: p. 1423-1447.
295. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013;34(27):2094–21.
296. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Come PC, Lee RT, Parker JA. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism. *Lancet* 1993;341(8844):507–511.
297. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA. Epidemiology, risk factors and sequelae of venous thromboembolism. *Phlebology*. 2012;27 Suppl 2:2-11.
298. Arterioscler, Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Mar;28(3):370-2.
299. Krivec B, Voga G, Zuran I, Skale R, Pareznik R, Podbregar M, Noc M. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest*. 1997 Nov 5;112(5):1310-6.
300. Kucher N, Luder CM, Dörnhöfer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2003 Feb;24(4):366-76.
301. Musset D, Parent F, Meyer G, Maître S, Girard P, Leroyer C, Revel MP, Carette MF, Laurent M, Charbonnier B, Laurent F, Mal H, Nonent M, Lancar R, Grenier P, Simonneau G. Diagnostic strategy for patients with suspected PE. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349).

302. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPERORJ Am Coll Cardiol. 2011 Fe.
303. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, Leveau P, Furber A. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected Ann Intern Med. 2006 Feb 7;144(3):157-64.
304. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III) Ann Intern Med. 2010 Apr 6;152(7):434-43, W142-3.
305. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. JAMA; 61, 263:2753–2759.
306. Vanni S1, Socci F, Pepe G, Nazerian P, Viviani G, Baioni M, Conti A, Grifoni S. High plasma lactate levels are associated with increased risk of in-hospital mortality in patients with pulmonary embolism Acad Emerg Med. 2011 Aug;18(8):830-5.
307. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the Pulmonary Embolism Severity Index. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010; 8: 1509–14.