T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi İlker YILMAM

ORTA RİSKLİ PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA KLİNİK SKORLAMALARIN TROMBOLİTİK TEDAVİ UYGULAMA KARARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Cansın ERER

EDİRNE-2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimi hazırlarken her türlü yardımını ve desteğini gördüğüm değerli tez danışmanı hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi İlker YILMAM'a, bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren ve yanımda olan tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi olan hocalarıma, tezimin hazırlanmasında ve yazımında yardımı geçen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Süreyya TEMELLİ'ye, bütün eğitim hayatım ve asistanlık sürecimde desteklerini esirgemeyip her zaman yanımda olan canım aileme, bu süreci beraber geçirdiğim ve birlikte çalıştığım başta tüm sevgili asistan arkadaşlarım olmak üzere servis, yoğun bakım ve poliklinik çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **TANIM** 3
- **EPİDEMİYOLOJİ** 3
- **RİSK FAKTÖRLERİ** 4
- **PATOFİZYOLOJİ** 5
- **KLİNİK OLASILIĞIN DEĞERLENDİRİLMESİ** 7
- **LABORATUVAR TETKİKLERİ VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ** 8
- **TEDAVİ ÖNCESİ RİSK DEĞERLENDİRMESİ** 14
- **TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMI** 17
- **KRONİK TEDAVİ VE NÜKSÜN ÖNLENMESİ** 22

GEREÇ VE YÖNTEM 25

BULGULAR 27

TARTIŞMA 35

SONUÇLAR 42

ÖZET 44

SUMMARY 46

KAYNAKLAR 48

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ACCP : American Collage of Chest Physicians (Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji)

AHA : American Heart Asociation (Amerikan Kalp Derneği)

aPTZ : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

BNP : Beyin Natriüretik Peptid

BTPA : Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

DMAH : Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

DOAK : Doğrudan Oral Etkili Antikoagülan

DVT : Derin Ven Trombozu

EANM : Avrupa Nükleer Tıp Derneği

ECMO : Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu

EKG : Elektrokardiyografi

EKO : Ekokardiyografi

ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Enzim Bağlantılı İmmunosorbent Testi)

ERS : European Respiratory Society (Avrupa Solunum Derneği)

ESC : European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Derneği)

H-FABP : Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein

HIV : Human İmmun Virüs

ICOPER : International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (Uluslararası İşbirliği ile Pulmoner Emboli Kayıt Sistemi)

INR : International Normalized Ratio (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran)

IQR : Interquartile Range (Çeyrekler Açıklığı)

IU : International Unit (Uluslararası Birim)

IV : İntravenöz

KDU : Kompresyon Doppler Ultrasonografisi

LV : Sol Ventrikül

MOPETT : Moderate Pulmonary Embolism Treated with Thrombolysis (Trombolizle Tedavi Edilen Orta Dereceli Pulmoner Emboli)

NT-proBNP: N-terminal pro-B Tipi Natriüretik Peptid

PAB : Pulmoner Arter Basıncı

PE : Pulmoner Emboli

PEITHO : Pulmonary Embolism International Thrombolysis (Pulmoner Emboli Uluslararası Tromboliz Çalışması)

PERC : Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri

PESI : Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi

PFO : Patent Foramen Ovale

PIOPED : Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (Pulmoner Emboli Tanısının Prospektif Araştırması)

PTE : Pulmoner Tromboembolizm

PVR : Pulmoner Vasküler Direnç

RIETE : Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism (Venöz Tromboembolizmli Hastaların Bilgisayarlı Kayıt Sistemi)

r-TPA : Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü

RVD : Sağ Ventrikül Disfonksiyonu

SaO_2 : Arteriyel oksijen satürasyonu

SPECT : Bilgisayarlı Tek Foton Emisyon Tomografisi

sPESI : Basitleştirilmiş Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi

SpO_2 : Periferik oksijen satürasyonu

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı)

TAPSE : Triküspit Halkasal Düzlem Sistolik Eksürsiyonu

UFH : Unfraksiyone Heparin

V/P : Ventilasyon/perfüzyon

VKİ : Vena Kava İnferior

VTE : Venöz Tromboembolizm

GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboembolizm (PTE) günümüzde artan insidans ve azalan mortalite ile kardiyovasküler mortalitenin sık görülen bir nedenidir (1). Genellikle derin ven trombozu (DVT)'nun bir komplikasyonu olarak meydana gelir. Trombüs çoğunlukla alt ekstremitenin proksimal venlerinden (iliyak, femoral ve popliteal) kaynaklıdır ve proksimal DVT'si olan hastaların %50'den fazlasında tanı anında PTE mevcuttur (2-7). PTE ve DVT'yi içeren venöz tromboembolizm (VTE)'in, yıllık insidansı dünyada 10 milyondan fazladır (8). PTE'de tanıya giden yol, öncelikli olarak hastalığın akla getirilmesi ve klinik kuşku ile başlar. Bunun için başlangıçtaki semptom ve bulguların yanında risk faktörlerinin varlığı dikkate alınmalıdır. Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; "damar endotel hasarı, hiperkoagülabilite, staz" olarak, 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır. VTE olgularının %75'inde, bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır (7). VTE, hastaya bağlı risk faktörleri ile çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi ile gelişir.

Akut PTE'li normotansif hastaların %27-56'sında sağ ventrikül disfonksiyon bulguları saptanmaktadır (9-13). Submasif veya orta riskli PTE olarak tanımlanan daha ciddi hipoksemi ve daha yaygın tromboz yükü ile karşımıza çıkan bu hastalarda, sağ ventrikül disfonksiyonunun (RVD) varlığı; ciddi pulmoner arter obstrüksiyonu ve yaklaşan hemodinamik yetersizliğin habercisi olup, artan 30 günlük mortalite ve PTE nüksü ile ilişkilidir (14, 15). Akut PTE tanılı 1001 hastanın takip edildiği bir çalışmada; 407 submasif PTE olgusunda erken hastane mortalitesi %8,1 olarak bildirilmiştir (16).

Submasif PTE'li hastalara trombolitik tedavi yapılması tartışmalıdır. Ancak bu grupta mortalite %5-15 arasında değişmektedir (9). Submasif PTE olguları içinde prognozu kötü,

mortalite riski yüksek olan ve trombolitik tedavi verilmesi gereken alt grubunun belirlenmesi amacıyla ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak "düşük, orta ve yüksek olasılıklı" olarak sınıflanmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. Wells (Kanada) skorlaması ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması, yaygın olarak kullanılan, valide edilmiş klinik skorlama yöntemleridir. Prognostik değerlendirmede de çeşitli klinik skorlamalar kullanılmaktadır. Bu skorlamalar; özellikle bir aylık erken mortalite, nüks ve nonfatal majör kanama gibi komplike klinik seyri tahmin etmede yardımcı olur. Bunlardan en günceli olan pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI)'dir.

Sağ ventrikül disfonksiyonu, submasif PTE'yi tanımlamada sıklıkla anormal kardiyak biyobelirteçlerle birleştirilir. Ancak, kriterlerden birinin mi yoksa her ikisinin mi gerekli olduğu konusunda değişkenlik vardır. Ayrıca, hangi kardiyak biyobelirteç kullanılması gerektiği de kılavuzlar arasında farklılık gösterir (Amerikan Kalp Derneği (AHA), Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji (ACCP) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)).

Çalışmamızda prospektif olarak kliniğimizde submasif/orta riskli pulmoner emboli tanısı ile takip edilen hastalarımızda kullandığımız klinik skorlamalarının, trombolitik tedavi kararı açısından karşılaştırılmaları amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Pulmoner tromboembolizm (PTE), pulmoner arterin veya dallarının vücudun herhangi bir yerinden kopan trombüs tarafından tıkanması anlamına gelir. Çoğunlukla alt ekstremite derin venlerinden kaynaklı trombüsler pulmoner emboliye yol açar. Trombüs dışında yağ, tümör, hava gibi ajanlar da emboliye sebep olmaktadır.

Klinik olarak düşük riskli (nonmasif), orta riskli (submasif) ve yüksek riskli (masif) olarak sınıflandırılmaktadır. Yüksek riskli PTE hipotansiyon ve şok tablosu ile seyretmekte olup akut sağ kalp yetmezliği bulguları mevcuttur. Orta riskli PTE akut sağ kalp yetmezlik bulgularının olduğu fakat hastanın hemodinamik olarak stabil seyrettiği tablodur. Düşük riskli PTE'de ise hasta hemodinamik olarak stabildir ve sağ kalp yetmezlik bulguları yoktur.

EPİDEMİYOLOJİ

Pulmoner tromboembolizm, akut ölüme neden olan kardiyovasküler hastalıklar içinde koroner arter hastalığı ve inmeden sonra üçüncü sırada yer alır (8). Epidemiyolojik çalışmalarda, PTE için yıllık insidans oranları 100.000 nüfus başına 39 ila 115 arasında değişmektedir (17, 18). Yapılan çalışmalarda yıllık PTE insidans oranlarının zamanla yükselme eğiliminde olduğu görülmüştür (18-21). Bunun yanı sıra Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika toplumlarında yapılan analizlerde, akut pulmoner emboliye bağlı mortalite oranlarının zamanla azaldığı gösterilmiştir (18, 21-23). Daha etkili tedavilerin kullanılması ve erken müdahalenin artması, aynı zamanda kılavuzlara uyulmasının olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir (24, 25).

RİSK FAKTÖRLERİ

Virchow tarafından damar içinde pıhtılaşmaya sebep olan faktörler; damar endotel hasarı, hiperkoagülabilite ve staz olarak 1856 yılında tanımlanmıştır. VTE olgularının %75'inde, bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır (7). En sık bildirilen risk faktörleri; önceden geçirilmiş VTE öyküsü, aktif kanser, majör travma, cerrahi, yakın tarihte hastane yatışı, uzun uçuşlar, immobilite, obezite ve eşlik eden kalp hastalıklarıdır (12, 18, 21, 22, 26-29). VTE'ye neden olan risk faktörleri şiddetine majör risk faktörleri, orta risk faktörleri ve zayıf risk faktörleri olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1)(1).

Tablo 1. VTE için risk faktörleri (1)

Majör risk faktörleri (risk oranı > 10 kat)	**Orta Risk Faktörleri (risk oranı 2-9 kat)**	**Zayıf Risk Faktörleri (risk oranı < 2 kat)**
Alt ekstremitede kırık	Artroskopik diz cerrahisi	Üç günden fazla yatak istirahati
Kalp yetersizliği veya atriyal fibrilasyon/flutter nedeniyle hastanede yatmak (Son 3 ayda)	Otoimmün hastalık	Diabetes mellitus
Kalça veya diz protezi	Kan transfüzyonu	Arteriyel hipertansiyon
Majör travma	Santral venöz kateter	Uzun süreli hareketsiz oturmak (Uçak veya araba yolculuğu)
Son 3 ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü	İntravenöz kateterler	İleri yaş
Geçirilmiş VTE	Kemoterapi	Laparoskopik cerrahi (Kolesistektomi gibi)
Spinal kord hasarı	Konjestif kalp yetersizliği veya solunum yetersizliği	Obezite
	Eritropoez uyarıcı ajanlar	Gebelik
	Hormon replasman tedavisi	Variköz venler
	İn vitro fertilizasyon	Venöz kataterler
	Oral kontraseptif tedavi	
	Postpartum tedavi	
	Enfeksiyon (Özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve HIV)	
	İnflamatuvar bağırsak hastalığı	
	Kanser (Metastaz varlığında risk yüksek)	
	Paralitik inme	
	Yüzeyel ven trombozu	
	Trombofili	

VTE: Venöz tromboembolizm; **HIV:** İnsan immün yetmezlik virüsü.

Venöz tromboembolizme neden olan çevresel ve edinsel faktörler dışında kalıtsal riskler de vardır. Yapılan çalışmalarda seçilen popülasyonun özelliklerine göre trombofili saptanma oranı %10-50 arasında değişmektedir. En sık saptanan trombofililer Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonlarıdır. Bunları takiben protein C, S ve antitrombin III eksiklikleri görülmektedir. Trombofili saptanan olguların genel özellikleri ilk VTE'yi genç yaşta (40-50 yaş arası) geçirmeleridir (30-32).

PATOFİZYOLOJİ

Pulmoner tromboembolizm genellikle derin ven trombozu (DVT)'nun bir komplikasyonu olarak meydana gelir. Trombüs çoğunlukla alt ekstremitenin proksimal venlerinden (iliyak, femoral ve popliteal) kaynaklıdır ve proksimal DVT'si olan hastaların %50'den fazlasında tanı anında PTE mevcuttur (2-7).

Akciğerlere gelen trombüs çoğunlukla alt loblarda yerleşme eğilimindedir (33). Akut PTE hem dolaşımı hem de gaz değişimini engeller. Şiddetli pulmoner embolide mortalitenin birincil nedeni akut aşırı basınç yüklenmesine bağlı sağ ventrikül yetmezliği (RVD) olarak kabul edilir. Pulmoner arter basıncı (PAB), pulmoner arter yatağının toplam kesit alanının >%30-50'sinin trombüs tarafından tıkanması durumunda artar (34). Tromboksan A2 ve serotonin gibi mediatörlerin salınımının aracılık ettiği PTE kaynaklı vazokonstriksiyon, pulmoner vasküler dirençteki (PVR) ilk artışa katkıda bulunur (35). PVR'deki ani artış RVD ile sonuçlanır. Sağ ventrikül basıncı ve hacmindeki artışa bağlı olarak duvar geriliminde ve miyosit gerilmesinde artış meydana gelir. Sağ ventrikül kasılma süresi uzar ve bu uzama interventriküler septumun sol ventriküle (LV) doğru eğilmesine yol açar (36). Sonuç olarak, LV dolumu erken diyastolde engellenir ve bu durum kalp debisinde azalmaya yol açarak sistemik hipotansiyona ve hemodinamik instabiliteye katkıda bulunabilir (37). Miyokardiyal hasarın biyobelirteçlerinin dolaşımdaki yüksek seviyeleri sağ ventrikül iskemisini göstermede PTE'nin akut fazında patofizyolojik öneme sahiptir (38, 39).

Pulmoner tromboembolizmde gaz alışverişinde bozulma, vasküler yatağın mekanik ve fonksiyonel obstrüksiyonuna bağlı ventilasyon/perfüzyon (V/P) oranında bozulma ve fonksiyonel intrapulmoner şantlar nedeniyle meydana gelir. Her iki mekanizma da hipoksemiye neden olur (40).

Hemodinamiyi etkilemeseler bile, küçük distal emboliler alveolar kanama alanları oluşturarak hemoptizi, plörit ve plevral efüzyona neden olabilir (1). Bu klinik tablo "pulmoner enfarktüs" olarak bilinir.

Akut sağ ventrikül yetmezliği, akut PTE'de klinik şiddetin ve sonuçlarının kritik bir belirleyicisidir (1).

KLİNİK ŞÜPHE VE BULGULAR

Pulmoner tromboembolide tanıya giden yolda hastalığın akla gelmesi ve klinik olarak şüphelenmek ilk adımdır. Başlangıçtaki semptom ve bulgulara ek olarak risk faktörlerinin varlığını da değerlendirmek bu aşamada önemlidir. VTE'ye yönelik farkındalığın ve invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artması hastalarda pulmoner emboliden şüphelenme ve tanıya yönelik çalışmaların artmasına yol açmıştır (41).

Pulmoner emboli en sık derin ven trombozlarından kaynaklanmaktadır. DVT'de özellikle alt ekstremitede ağrı ile bacakta şişlik ve çap farkı görülmektedir (42). Fizik muayenede; tek taraflı bacakta çap artışı (diğerine kıyasla > 3 cm çap farkı), tek taraflı gode bırakan ödem ve yüzeyel venlerde dilatasyon gözlenir. Fakat semptom ve bulgular hastaların %50'sinde saptanamaz (42). DVT saptanan hastaların ise üçte birinde semptomsuz seyredebilen PTE eşlik etmektedir (43). DVT ile birlikte olan PTE vakalarının nüks ve mortalitesinin, DVT'si olmayan hastalarınkine göre daha sık olduğu bildirilmiştir (44).

Pulmoner tromboembolide klinik tablo nonspesifik olup hiçbir semptom görülmeyeceği gibi, ani kardiyak arrest de görülebilmektedir. Bir hastada dispne, göğüs ağrısı, senkop ya da hemoptizi varsa PTE'den şüphelenilir (45-47). Dispnenin şiddeti embolinin yerine göre değişken olabilir, santral PTE'de akut ve şiddetli olabilirken; periferik PTE'de ise genellikle hafif seyretmektedir. Yine en sık görülen semptomlardan biri olan göğüs ağrısı daha çok distal embolilerde oluşan plevral irritasyon ve pulmoner enfarktüse bağlıdır (48).

Kanser hastalarında PTE genellikle tedavi cevabı ve evreleme amacıyla çekilen kontrastlı bilgisayarlı tomografide saptanmakta olup semptomsuz seyretmektedir (49).

Semptomlara ek olarak, risk faktörlerinin varlığı da PTE tanısı için şüphelenmede ve klinik olasılığı belirlemede önemlidir; fakat PTE'li hastaların yaklaşık %40'ında hiçbir risk faktörü bulunmaz (7).

Hipoksemi ve hipokapni de sık görülen bulgular olmakla birlikte hastaların ≤ %40'ında arteriyel oksijen satürasyonu (SaO_2) ve %20'sinde alveoler-arteriyel oksijen gradiyenti normaldir (50, 51).

Akciğer grafisi normal olabileceği gibi sıklıkla bulgu içerir ama bu bulgular pulmoner emboliye özgü değildir. Hastaların semptomlarına yönelik diğer tanıların dışlanması için fayda sağlayabilir (52).

Pulmoner embolide en sık görülen EKG bulgusu sinüs taşikardisi olmakla birlikte daha şiddetli olgularda S1Q3T3 paterni gibi bulgular da izlenebilir (53).

KLİNİK OLASILIĞIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Pulmoner emboli kuşkusu olan hastalarda semptomlar ve bulguların risk faktörleriyle bir araya gelmesi klinik olasılığa göre sınıflandırılmasına olanak sağlar. Bu sınıflama "düşük, orta ve yüksek olasılıklı" olarak yapılır ve bu sınıflamaya göre tanı ve tedavi yaklaşımı şekillenir. En sık kullanılan klinik skorlamalar Wells ve modifiye edilmiş Geneva skorlamalarıdır (Tablo 2,3) (54). Her iki skorlama, klinik pratik kullanımda uyumu arttırmak için basitleştirilmiştir (55-58).

Tablo 2. Wells ve basitleştirilmiş Wells pulmoner tromboembolizm klinik tahmin skorlaması (59)

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

PTE: Pulmoner tromboembolizm.

Tablo 3. Modifiye Geneva (Cenevre) ve basitleştirilmiş Genava skorlaması (59)

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

PTE: Pulmoner tromboembolizm.

Pulmoner tromboemboli kuşkusu ile acile başvuran hastalarda yapılan bir çalışma analizinde Wells ve Geneva skorlamasının kullanıldığı hastalarda; düşük klinik olasılıklarda kanıtlanmış PTE prevalansı %10, orta olasılıklılarda %30-40 ve yüksek olasılıklılarda %67-81 olarak saptanmıştır (60).

LABORATUVAR TETKİKLERİ VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Akciğer Grafisi

Pulmoner embolide akciğer grafisindeki bulgular PTE'ye özgü değildir (1, 45, 52, 61). Akciğer grafisi diğer dispne veya göğüs ağrısı nedenlerini dışlamak için yararlı olabilir. Ancak akciğer grafisinin normal olması PTE'yi dışlatmaz. Ani dispne ve taşikardi ile gelen, akciğer grafisi normal olan hastalarda PTE'den şüphelenilmelidir. Pulmoner embolide görülebilecek akciğer grafisi bulguları şunlardır:

- Çizgisel atelektazi
- Plevral effüzyon
- Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)
- Diyafragma elevasyonu

- Pulmoner arter genişlemesi
- Ani damar kesilmesi
- Sağ ventrikül belirginleşmesi
- Lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı (Westermark işareti)

Arter Kan Gazı

Hastaların %10-25'inde kan gazı normal olmakla birlikte, %74 oranında arteriyel hipoksemi ve %41 oranında solunumsal alkaloz gözlenmektedir (46, 61). Ancak akciğer ödemi, pnömoni, gebelik ve sepsis gibi solunumsal alkaloza sebep olabilecek durumlar da akılda tutulmalıdır. Arteriyel oksijen satürasyonu %95 ve üzerinde olan hastalarda, hipoksemik seyreden hastalara göre mortalite daha düşüktür (62).

Elektrokardiyografi (EKG)

Elektrokardiyografi bulguları spesifik değildir. En sık görülen bulgular (%70); taşikardi, nonspesifik ST segment ve T dalga değişiklikleridir (61, 63). Düşük riskli olgularda EKG genelde normaldir, olguların yarısına yakınında sinüs taşikardisi görülebilmektedir. Orta riskli ve yüksek riskli PTE olgularında ise EKG'de sağ ventrikül iskemisine ve yetmezliğine bağlı bulgular ön planda izlenmektedir. EKG'de saptanabilecek bulgular tabloda gösterilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Pulmoner tromboembolizmli hastalarda saptanabilecek elektrokardiyografi bulguları (59)

Sinüs taşikardisi
Atriyal aritmiler
DIII ve aVF'de Q dalgası
Akut kor pulmonale paterni (S1 Q3 T3)
V1'de QR
Sağ aks sapması
Sağ ventrikül yüklenme bulguları: - V1-V3 ya da V4'e kadar T dalgasında negatifleşme - V5'te S dalgası, sağ dal bloğu - V4-6'da ST çökmesi - V1, aVR ve DIII'te ST yükselmesi

D-Dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistem tarafından yeni oluşmuş trombüsün parçalanması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (64). Akut tromboz varlığında plazmada D-dimer

seviyesi yükselir. D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllüğü düşüktür. Cerrahi girişim, gebelik, travma, böbrek hastalığı, maligniteler gibi pek çok başka durumda da seviyesi yükselebilir (57, 65-69).

Enzim Bağlantılı İmmunosorbent Testi (ELISA) veya ELISA türevi testlerle çalışılan D-dimer değeri > %95 tanısal duyarlılık gösterir. Düşük veya orta klinik skorlamaya sahip hastalarda PTE'yi dışlamak için kullanılabilir. Negatif D-dimer değeri klinik olasılıkla birlikte emboliden şüphelenilen hastalarda yaklaşık %30 oranında daha fazla test yapılmasına gerek kalmadan tanıyı dışlayabilir (70-72). Klinik risk yüksek olan hastalarda ise D-dimer değerinin negatif olması tanıyı dışlamaz.

D-dimerin özgüllüğü yaşla birlikte azalır. Genç hastalarda (<50 yaş) bu oran % 49-67 iken yaşlı hastalarda (>80 yaş) yaklaşık %10'a düşmektedir (73). Çok uluslu bir prospektif çalışmada yaşa uyarlanmış D-dimer eşik değeri (standart 500 mg/L yerine, > 50 yaş hastalarda her yaş için 10 mg/L) ile yanlış negatif bulgular olmaksızın PTE'nin dışlanabileceği hasta oranı %6.4'ten %30'a kadar arttırılmıştır (74). Bu nedenle > 50 yaş için "yaş x 10" formülünün kullanımı önerilmektedir (1).

D-dimer testinin klinik skorlamalarla beraber kullanımı önerilmektedir (75-80). Wells skorunun seçilmiş üç kriterinden (DVT bulgularının varlığı, hemoptizi veya düşük alternatif tanı olasılığı) herhangi biri yokken D-dimer < 1000 ng/mL ise ya da bu üç kriterden en az bir tanesi varken D-dimer < 500 ng/mL ise PTE ek test yapılmasına gerek olmadan dışlanabilmektedir (75).

Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) pulmoner emboli şüphesi olan hastalarda, pulmoner arterlerin subsegment seviyelerine kadar görüntülemeye olanak sağlayan bir görüntüleme yöntemidir (81-83). Pulmoner emboli tanısı üzerine prospektif araştırma (PIOPED) II çalışmasında BTPA'nın emboli tanısında %83 duyarlılık ve %96 özgüllük gösterdiği gözlemlenmiştir (84). Düşük veya orta klinik olasılığı olan hastalarda BTPA'nın negatif olması yüksek negatif prediktif değer taşımaktadır (düşük klinik olasılık için %96, orta klinik olasılık için %89) ve daha ileri test yapılmasına gerek kalmadan emboli tanısı dışlanabilir (84). Fakat yüksek klinik olasılığı olan hastalarda negatif prediktif değer %60 civarındadır ve BTPA'nın negatif olması durumunda alt ekstremite venöz doppler ultrason ve akciğer sintigrafisi gibi ek tetkiklerin yapılması önerilmektedir (84).

Böbrek yetmezliği olan hastalar için kreatin klirensi <30 ml/dk ise BTPA çekilmesi önerilmez. Kreatin klirensi <50 ml/dk olan hastalarda ise kontrast nefropatisi sıklığını azaltmak için çekimden önce ve sonra hidrasyon önerilmektedir (85).

Akciğer Sintigrafisi

Ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisi PTE şüphesi olan hastalarda kullanılabilecek tanı yöntemlerinden biridir. PTE'de tıkanan damara bağlı akciğer segmentinde perfüzyon bozukluğu görülmekle beraber ventilasyon korunur, bu da ventilasyon uyumsuzluğuna yol açar. Perfüzyon sintigrafisinin normal olduğu durumlarda PTE dışlanır (1). Pnömoni, akciğer absesi, plevral effüzyon, bronşektazi, amfizem gibi durumlarda da perfüzyon defekti görülebilmektedir. Bu durumlarda ek ventilasyon sintigrafisinin kullanılması PTE dışında perfüzyon defektlerini ve ventile olmayan akciğer sahalarını göstererek özgüllüğü arttırır. Eğer ventilasyon sintigrafisi çekilemiyorsa akciğer grafisi ile birlikte değerlendirmek de yüksek oranda doğru sonuçlar vermektedir (86).

Daha az radyasyon içermesi ve kontrast madde kullanımının olmaması nedeniyle gebe hastalarda, genç kadın hastalarda, böbrek yetmezliği olan hastalarda, ayaktan gelen akciğer grafisi normal olan hastalarda ve kontrast madde alerjisi olan hastalarda tercih edilebilir (87).

Pulmoner emboli tanısı üzerine prospektif araştırma (PIOPED) II kriterlerine göre V/P sintigrafisi; normal, çok düşük olasılık, yüksek olasılık ve tanısal olmayan şeklinde sınıflandırılmaktadır. Sadece perfüzyon sintigrafisi içinse normal (PTE yok), yüksek olasılık (PTE var) ve tanısal olmayan şeklinde sınıflandırma yapılmaktadır (88-90). Günümüzde daha güncel olan Avrupa Nükleer Tıp Derneği Rehberi'nin (2019) kriterleri kullanılmaktadır ve sınıflandırma PTE var, PTE yok ve tanısal olmayan olarak yapılmaktadır (Tablo 5) (89).

Tablo 5. Avrupa Nükleer Tıp Derneği Rehberi 2019*(89)

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

V/P: Ventilasyon/perfüzyon; **EANM:** Avrupa Nükleer Tıp Derneği.
*****Pulmoner emboli tanısı ve ötesi için ventilasyon/perfüzyon tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) kullanımıyla ilgili EANM kılavuzu

Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi klinik olasılıkla beraber değerlendirilmelidir. Normal akciğer grafi bulguları olan ve bilinen kardiyopulmoner hastalığı olmayan hastalarda PTE düşük veya orta olasılıktaysa perfüzyon sintigrafisinin normal olması emboli tanısını %95-98 oranında dışlar (91, 92). Eğer yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılık varsa antikoagülan tedavinin başlanması önerilir. PIOPED çalışmasında yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılığı bulunan PTE kuşkulu hastalarda %96 oranında anjiyografide PTE saptanmıştır (91).

Pulmoner tromboemboli şüphesi olan hastalarda sintigrafinin en erken sürede mümkünse ilk 24 saat içinde çekilmesi önerilmektedir. Endojen trombolitik aktiviteye bağlı gelişen reperfüzyon sebebiyle geç dönemde çekilen sintigrafi doğru sonuç vermeyebilir.

Tanısal olmayan V/P sintigrafisi emboli tanısını dışlamak ya da emboli tanısı koymak için yeterli değildir. Eğer sintigrafi sonucu ‘’tanısal olmayan’’ geldiyse ek tanısal tetkiklerin kullanılması gerekmektedir (93).

Alt Ekstremite Venöz Doppler Ultrasonografisi

Derin ven trombozu teşhisi için kontrast venografi altın standart olmakla beraber daha kolay ulaşılabilir olması ve komplikasyonunun olmaması nedeniyle yerini alt ekstremite kompresyon doppler ultrasonografi (KDU) almıştır. KDU ile proksimal semptomatik DVT teşhisinde %90 duyarlılık ve %95 özgüllük izlenmektedir (94-96). KDU’da venin yetersiz kompresyonu DVT’de pıhtının varlığını gösteren tek tanı kriteridir (97). KDU tanısal olmasa da PTE şüpheli olgularda tanı değerini arttırmak için 7. ve 14. günlerde seri takip önerilmektedir (98). KDU, BTPA’nın kontrendike olduğu durumlarda tanı için yararlı bir yöntemdir, PTE şüpheli olguda KDU pozitif ise ileri tetkik yapılmasına gerek kalmadan antikoagülan tedavi başlanabilir (94, 95, 97, 99, 100).

Manyetik Rezonans Anjiyografi

Manyetik rezonans anjiyografi, gadolinyum kullanılarak pulmoner arter içindeki trombüsü doğrudan görüntüleyebilen anjiyografik görüntüleme yöntemidir. Duyarlılığın düşük olması ve ulaşımın zor olması nedeniyle henüz pratik kullanım için uygun değildir . Kontrast madde alerjisi olan veya BTPA’ya uygun olmayan hastalarda alternatif olarak kullanılabilir (1).

Ekokardiyografi (EKO)

Akut PTE'de sağ ventrikül basıncının artması ve disfonksiyonu EKO ile gösterilebilir. Fakat negatif bir EKO bulgusu ile PTE dışlanamaz (101, 102). Kardiyak veya solunumsal hastalığa bağlı da sağ ventrikül yetmezlik bulguları görülebilir (103).

Pulmoner tromboemboli hastalarında EKO'da; sağ ventrikül dilatasyonu, interseptal duvarda paradoksal hareket izlenmesi, sağ ventrikülün orta veya ağır hipokinezisi, sağ atriyumda trombüs varlığı, pulmoner arter basıncının yüksek olması, patent foramen ovale varlığı gözlenebilir (104). PTE hastalarında azalmış triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsiyonu (TAPSE) da mevcut olabilir (105, 106). EKO'da diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının ≥ 0.9 olması mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (104).

Şok tablosu ile acile gelen ve yüksek riskli pulmoner emboliden şüphelenilen hastalarda BTPA çekilemiyorsa tanısal aşamada ilk yapılması gereken EKO'dur. Yatak başında yapılan EKO'da PTE'ye yönelik spesifik bulguların varlığı ve diğer nedenlerin dışlanması acil reperfüzyon tedavisi kararında faydalıdır (107, 108). Orta riskli pulmoner emboli hastalarında sağ ventrikül genişlemesi erken mortalite riski için bir göstergedir ve bu hastalarda bazen antikoagülan tedavi yerine trombolitik tedavi tercih edilmektedir (109).

Pulmoner Anjiyografi

Pulmoner anjiyografi yıllarca PTE tanısında ya da dışlanmasında altın standarttı ancak BTPA'nın daha az invaziv olması ve tanısal doğruluğunun pulmoner anjiyografiyle benzer olması nedeniyle günümüzde daha çok tercih edilmektedir (110). Yüksek klinik olasılığı olan hastalarda ve diğer noninvaziv yöntemlerle tanı konulamadıysa kullanımı endikedir. Aynı zamanda katater ve cerrahi embolektomi öncesi de trombüsün yerini ve yaygınlığını göstermek için kullanılması önerilmektedir. Fakat subsegmental arterlerdeki trombüsleri göstermek için tanısal olmayabilir (109).

Laboratuvar Testleri

Yüksek ve orta riskli PTE'de kardiyak troponin T ve kardiyak troponin I miyokard hasarı ve sağ ventrikül genişlemesi sonucu artar. Akut PTE hastalarının %30-60'ında artmış troponin değerleri görülür (111-113). Yapılan bir meta analizde artmış troponin seviyelerinin erken mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (112).

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP) miyokard hasarını erken dönemde gösteren belirteçlerden birisidir. Hem akut PTE hastaları için hem de normotansif hastalar için

prognostiktir (114, 115). PTE hastalarının incelendiği bir meta analizde H-FABP ≥ 6 ng/mL olması erken vadede olumsuz sonuçlarla ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (116).

Akut PTE'ye bağlı sağ ventrikül basınç yüklenmesi miyokardiyal gerilmeye neden olarak B tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal (NT) proBNP salınımına yol açar. Bu natriüretik peptidlerin artmış serum seviyeleri sağ ventrikül ve erken mortalite riskinin göstergesidir (117-119). Çok merkezli bir çalışmada evde tedavi edilebilecek hastaları belirlemek için eşik değer olarak NT-proBNP < 500 pg/mL kullanılması önerilmiştir (120). Bununla beraber olumsuz erken sonuçları önlemek açısından tanısal özgüllüğü arttırmak için eşik değerin ≥ 600 pg/ mL olarak kullanılması daha uygun görülmüştür (121).

TEDAVİ ÖNCESİ RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Pulmoner emboli asemptomatik seyirden şok tablosu ve ölüme kadar değişebilen farklı kliniklerle karşımıza çıkar. Akut PTE ile gelen hastaların düşük riskli, orta riskli ve yüksek riskli olarak belirlenmesi tedavi ve prognozu doğrudan etkiler (1, 122). Risk değerlendirmesi yaparken ilk aşama hemodinamik instabiliteyi değerlendirmektir (Tablo 6) (1, 122).

Tablo 6. Pulmoner tromboembolizmde hemodinamik instabilite kriterleri (1)

Kardiyak arrest	**Obstrüktif şok**	**Persistan hipotansiyon**
Kardiyopulmoner resüsitasyon gereksinimi	-Sistolik kan basıncı < 90 mmHg veya -Yeterli sıvı desteğine rağmen sistolik kan basıncını ≥ 90 mmHg'da tutabilmek için vazopressör gereksinimi ve birlikte - Uç organ hipoperfüzyonu (bilinç değişikliği, soğuk-nemli cilt, oligüri/ anüri, artmış serum laktat düzeyi) varlığı	- Sistolik kan basıncı < 90 mmHg veya - Sistolik kan basıncında 40 mmHg'dan fazla düşüş (15 dakikadan uzun süren ve yeni başlamış aritmi, hipovolemi ve sepsis ile açıklanamayan)

Hemodinamik instabil olan hastalar yüksek riskli hastalar olduğundan bu hastalara tanı acilen konulmalı ve reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır. Bu hastalar akut PTE hastalarının %5'inden azını oluşturmaktadır (123, 124).

Hemodinamisi stabil olan orta riskli hastalarda klinik, görüntüleme ve labaratuvar bulgularının kombinasyonunu içeren ve pulmoner embolide erken ölüm riskini değerlendiren prognostik skorlar kullanılmıştır. Bunlardan Bova skoru; sağ ventrikül disfonksiyonu, kardiyak biyobelirteçler, dakika kalp atım hızı ve kan basıncı parametrelerinden oluşmaktadır. Bova

skoru kohort çalışmalarıyla doğrulanmıştır fakat bu skorların tedavi üzerine etkisi belirsizdir (125).

Pulmoner tromboembolide klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulgularına ek olarak PTE şiddetini, erken mortalite riskini ve komorbiditeleri de içeren parametrelerin olduğu klinik skorlar oluşturulmuştur. Bunların içinde en yaygın ve kapsamlı olanı düşük ve orta riskli hastalarda kullanılan Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI) skorudur (Tablo 7) (126-129). Parametrelerin fazla olması nedeniyle kullanımı kolaylaştırmak için daha az parametre içeren ve PESI ile aynı etkinliğe sahip olan basitleştirilmiş versiyon (sPESI) geliştirilmiştir (Tablo 7) (130-132).

Tablo 7. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık indeksi (PESI)(1)

Parametreler	**Orijinal versiyon**	**Basitleştirilmiş versiyon**
Yaş (>80)	Yaş/yıl	1 puan
Erkek cinsiyet	+ 10 puan	-
Kanser varlığı	+ 30 puan	1 puan
Kalp yetmezliği öyküsü	+ 10 puan	1 puan
Kronik akciğer hastalığı	+ 10 puan	
Kalp hızı ≥ 110/dakika	+ 20 puan	1 puan
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg	+ 30 puan	1 puan
Solunum hızı ≥ 30/dakika	+ 20 puan	-
Vücut ısısı < 36°C	+ 20 puan	-
Mental durum değişikliği	+ 60 puan	-
SpO_2 < %90	+ 20 puan	1 puan
Risk	**Sınıf I: ≤ 65** 30 günlük mortalite riski çok düşük (0–1.6%) **Sınıf II: 66-85** düşük mortalite riski (1.7–3.5%) **Sınıf III: 86-105** orta mortalite riski (% 3,2-7,1) **Sınıf IV: 106-125** yüksek mortalite riski (4.0–11.4%) **Sınıf V: > 125** çok yüksek mortalite riski (10.0–24.5%)	**0 puan** 30 günlük mortalite riski düşük 1.0% **≥ 1 puan** 30 günlük mortalite riski yüksek 10.9%

SpO_2: periferik oksijen satürasyonu.

Hemodinamik stabilitenin olduğu durumlarda klinik parametrelere ek olarak hem kardiyak biyobelirteçleri (özellikle troponin) yüksek olan hem de sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalar orta-yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalarda hemodinami bozulabilir ve masif emboli tablosuna ilerleyebilir. Bu nedenle reperfüzyon tedavisi ihtiyacı açısından yakın izlem gereklidir (133). Sağ ventrikül fonksiyonunun veya kardiyak belirteçlerin normal olması halinde hastalar, orta-düşük risk hasta grubunda yer alır (Tablo 8).

Tablo 8. Pulmoner emboli şiddetinin ve erken (Hastane içi veya 30 günlük) mortalite riskinin sınıflandırılması (1)

Erken mortalite riski		Risk göstergeleri			
		Hemodinamik instabilite	PTE'nin klinik parametreleri şiddet ve/veya komorbidite: PESI sınıf III–V ya da sPESI ≥I	EKO'da RV disfonksiyonu ya da BTPA[a]	Kardiyak troponin seviyesinin yükselmesi[b]
Yüksek		+	+[c]	+	+
Orta	Orta yüksek	-	+[d]	+	+
	Orta düşük	-	+[d]	Birisi pozitif ya da ikisi de negatif	
Düşük		-	-	-	İsteğe bağlı değerlendirme; değerlendirilmişse, olumsuz

PTE: Pulmoner Tromboembolizm; **EKO:** Ekokardiyografi; **PESI:** Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi; **sPESI:** Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi; **BTPA:** Bilgisayarlı Toraks Pulmoner Anjiyografi; **RV:** Sağ ventrikül. [a]Akut PTE'li hastalarda prognostik olarak ilgili görüntüleme (transtorasik EKO veya BTPA) bulguları, bunlara karşılık gelen cut-off seviyeleri ve prognostik değerleri, [b]NT-proBNP ⩾600 ng/L, H-FABP ⩾6 ng/mL veya kopeptin ⩾24 pmol/ L gibi diğer laboratuvar biyobelirteçlerinin yükselmesi ek prognostik bilgi sağlayabilir. Bu belirteçler kohort çalışmalarında doğrulanmıştır ancak henüz randomize kontrollü çalışmalarda tedavi kararlarını yönlendirmek için kullanılmamıştır. [c]hemodinamik instabilite, BTPA'da PTE doğrulaması ve/veya transtorasik EKO'da RV disfonksiyonu kanıtıyla birlikte, bir hastayı yüksek riskli PTE kategorisine sınıflandırmak için yeterlidir. Bu vakalarda ne PESI'nin hesaplanması ne de troponin veya diğer kardiyak biyobelirteçlerin ölçülmesi gereklidir. [d]Hesaplanan PESI I-II veya sPESI 0 olmasına rağmen, transtorasik EKO'da (veya BTPA'da) RV disfonksiyonu belirtileri veya yüksek kardiyak biyobelirteç seviyeleri mevcut olabilir. Yönetim için bu tür tutarsızlıkların sonuçları ortaya çıkana kadar tam olarak anlaşıldığından, bu hastalar orta risk kategorisinde sınıflandırılmalıdır.

Son PTE kılavuzlarında hemodinamisi stabil hastalarda PESI ve sPESI'ye ek olarak Hestia dışlama kriterlerinin kullanımı tedavi yönetiminin etkin olması açısından önerilmektedir. Hestia dışlama kriterlerinden bir ya da daha fazlasının olması tedavinin hastanede yatarak yapılmasını önermektedir. Hestia kriterleri ve 30 günlük erken mortalite ile

ilişkilendirilen PESI ve sPESI kriterleri, erken taburculuk ve evde tedavi için de kullanılmaktadır. (1). Hestia kriterleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 9)(59).

Tablo 9. Hestia dışlama kriterleri (59)

Stabil olmayan hemodinami (sistolik TA < 100 mmHg , nabız > 100 /dakika
Trombolitik veya embolektomi gereksinimi
Aktif kanama veya yüksek kanama riski
24 saatten fazla oksijen gereksinimi (SaO_2 > %90 için)
Antikoagülan tedavi sırasında PTE tanısı konulması
Ağrı için intravenöz tedavi gereksinimi (> 24 saat)
Hastane tedavisi için medikal ve sosyal nedenlerin varlığı
Kreatinin klirensi < 30 mL/dakika
Ciddi karaciğer yetersizliği
Gebelik
HİT öyküsü

HİT: Heparine bağlı trombositopeni**; TA:** Tansiyon arteriyel**;** $\mathbf{SaO_2}$: Oksijen satürasyonu.

TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Tanısal Yaklaşım

Pulmoner tromboembolizm kuşkulu hastalarda tanı testlerinin gereksiz kullanımından kaçınmak için Pulmoner Embolizm Dışlama Kriterleri (PERC) geliştirilmiştir. Bu kriterler; yaş < 50 yıl, nabız 100 atım/dakika, SaO_2 > %94, tek taraflı bacakta çap farkı yok, hemoptizi yok, son dört haftada travma veya ameliyat yok, venöz tromboembolizm (VTE) geçmişi yok, hormon kullanımı yok şeklindedir (134). Eğer bir hasta düşük klinik olasılıksa ve PERC için tüm kriterleri karşılıyorsa D-dimer testi ve görüntüleme yöntemleri kullanılmadan emboli tanısı %97 oranında dışlanabilir (135).

Günümüzde acil servislerde, yatan hastalarda ve ayaktan gelen hastalarda tanısal aşamada D-dimer, KDU, BTPA, V/P sintigrafisi gibi noninvaziv yöntemlerin kombinasyonu kullanılmaktadır (1, 46, 47, 72, 76, 99, 136, 137). Bu tanı yöntemleri kullanılmadan emboli tanısının dışlandığı durumlarda ya da tedavinin kesilmesi halinde nüks ve ani kardiyak ölüm riski mevcuttur (24).

Hemodinamik olarak stabil düşük-orta klinik olasılıktaki hastalarda negatif D-dimer olması halinde PTE ihtimali çok düşüktür ve ileri görüntülemeye gerek kalmadan tanı dışlanır

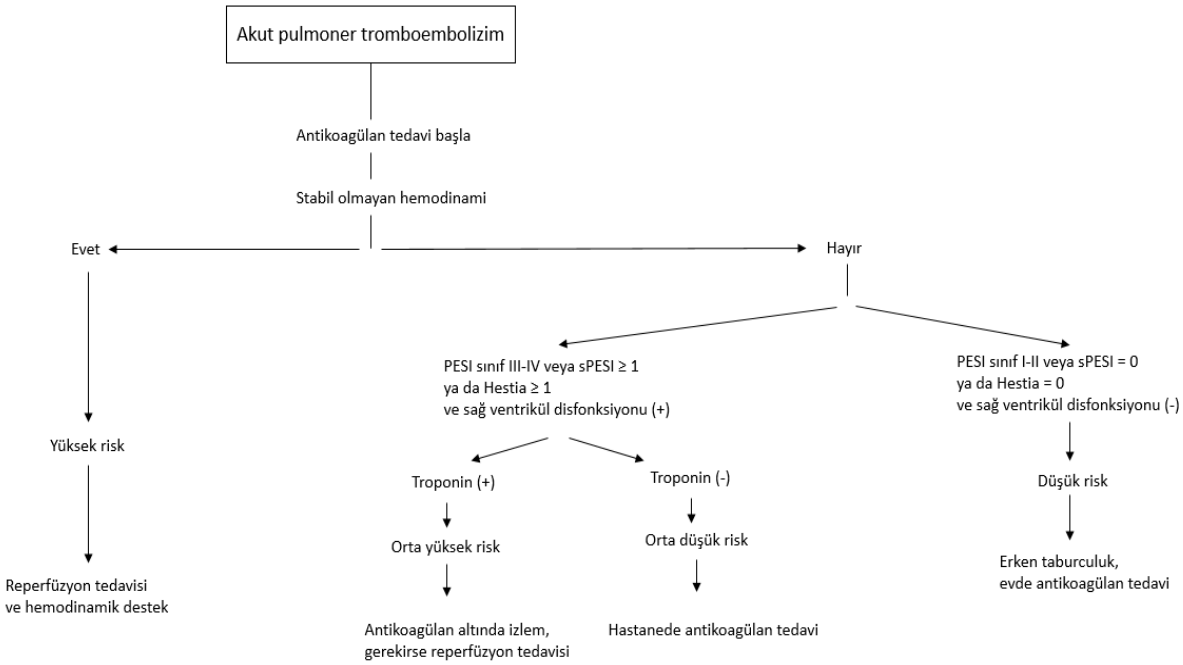
(1, 72, 84, 138-141). D-dimer pozitif veya yüksek klinik olasılıklı hastalarda D-dimer görülmesine gerek olmadan BTPA veya V/P sintigrafisi çekilmesi ve antikoagülan tedavinin başlanması önerilir.

Yine hemodinamisi stabil hastalarda yüksek kardiyak belirteçlerin olması, BTPA'da yaygın trombüs izlenmesi, EKG değişikliği olması orta riskli emboli düşündüreceğinden EKO ile görüntüleme yapmak gerekir (14, 102, 142).

Hemodinamisi stabil olmayan hastalarda hızlıca yatak başı EKO yapmak gerekir. Hemodinami stabil hale gelirse BTPA çekilmelidir. Yüksek riskli PTE olgularında ölümlerin %50'sinden fazlası ilk bir saat içinde olmaktadır (143). Bu nedenle yüksek riskli PTE olgularında beklemeden unfraksiyone heparin tedavisinin başlanması önerilir. Eğer pozitif EKO bulgusuna ek olarak KDU da pozitif gelirse trombolitik tedavi önerilmektedir.

Tedavi Yaklaşımı

Klinik şüphesi orta ve yüksek olasılıklı olan PTE hastalarında antikoagülan tedaviyi beklemeden başlamak gerekir (1). Tanı konulduktan sonra hastalığın düşük, orta ve yüksek riskli olmasına göre tedavi seçenekleri değişkenlik gösterir (122, 144). Riske göre tedavi protokolü şekilde gösterilmiştir (Şekil 1) (59).



PESI: Pulmoner emboli şiddet indeksi; **sPESI:** Basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi.

Şekil 1. Risk değerlendirmesine göre önerilen tedavi stratejisi

Yüksek riskli hasta grubunda beklemeden antikoagülan tedaviye başlanması gerekir. Hemodinamisi stabil olmayan hastalarda ek destek tedaviler sağlanmalıdır. Hemodinami stabil hale gelmezse ve kontrendikasyon yoksa trombolitik tedavi planlanmalıdır. Trombolitik tedavinin kontrendike olduğu ya da ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) desteği başlanan hastalarda cerrahi ya da katater embolektomi düşünülmelidir.

Orta riskli hastalar, masif PTE tablosuna ilerleyebileceğinden yakın hemodinami takibi yapılmalıdır.

Hemodinamik ve oksijen desteği: Şiddetli PTE'de ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğuna bağlı olarak hipoksemi meydana gelir. Eğer saturasyon 90'ın altında ise oksijen destek tedavisi verilmelidir. Oksijen destek tedavisine rağmen devam eden hipoksemide sağdan sola şant yapan sebepleri düşünmek gerekir (145). Böyle hastalarda yüksek akışlı oksijen tedavisi ya da daha şiddetli olgularda mekanik ventilasyon desteği ile oksijenizasyon sağlanmalıdır (146, 147).

Akut sağ kalp yetmezliği yüksek riskli hastalarda mortalitenin en önemli sebebidir. Santral venöz basıncın düşük (< 12-15 cmH_2O) olduğu durumlarda ılımlı sıvı yüklemesi (≤ 500 mL) yapılabilir (148). Santral venöz basınç normal ya da yüksekse sıvı tedavisi yerine vazopressör tedavi düşünülmelidir.

Yüksek riskli PTE ve dolaşım kollapsı veya kalp durması olan hastalarda veno arteriyel ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) yararlı olabilir. Ciddi şok tablosundaki ya da kardiyopulmoner arrest gelişen hastalarda kateter veya cerrahi embolektomi öncesi zaman kazanmak için düşünülmelidir (149).

Akut PTE tedavisi için erken karar vermek mortaliteyi önlemek için önemlidir. Akut PTE kardiyak arrest sebeplerinden biridir ve kardiyak arrest gelişen olgularda trombolitik tedavi düşünülmelidir (150). Trombolitik ilaç uygulandıktan sonra en az 60-90 dakika kardiyopulmoner resüsitasyona devam edilmelidir (151).

Antikoagülan tedavi: Orta ve yüksek klinik şüphesi olan hastalarda antikoagülan tedaviye test sonuçlarını beklemeden başlamak gerekir (1). Bu hastalarda genellikle düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), anfraksiyone heparin (UFH) veya fondaparinuks tercih edilir (1). DMAH ve fondaparinuks kanama ve heparine bağlı trombositopeni riskinin daha az olması nedeniyle UFH'ye tercih edilmektedir (152). Masif emboli olgularında ise anfraksiyone heparin seçilmelidir (153) . Yapılan çalışmalarda standart heparinlerle DMAH arasında kanama

ve mortalite açısından fark olmadığı gösterilmiştir (154). Yakın zamanda yapılan bir meta analizde ise majör kanama ve nüks açısından DMAH'ın avantajlı olduğu gösterilmiştir (155). Tedavinin ilk 24 saatinde oral antikoagülan eklenmelidir (153).

Oral antikoagülanlardan Vitamin K antagonistleri arasında en çok tercih edilen ilaç varfarin sodyumdur. Standart heparin ya da DMAH tedavisinin ilk 24 saatinde tedaviye eklenmelidir. Kanama riski düşük hastalarda ilk 2 gün 10 miligram, kanama riski yüksek ve yaşlı (>75 yaş) hastalarda ise günlük 5 miligram dozda başlanmalıdır (1). INR hedef değeri 2-3 arasına ulaştığında heparin kesilir. INR hedef aralığa ulaştığında; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan tedavi sonlanana kadar ayda bir kontrol INR ölçülmelidir (156).

Farmakokinetik çalışmalara bakıldığında Vitamin K antagonisti olmayan, doğrudan etkili oral antikoagülanların (DOAK) kullanımı da aynı derece hızlı antikoagülan etki ettiği gösterilmiştir (157).

Reperfüzyon Tedavisi

1-Sistemik trombolizis: Trombolitik tedavi anfraksiyone heparin ile karşılaştırıldığı zaman pulmoner obstrüksiyonda, pulmoner arter basıncında ve pulmoner vasküler dirençte daha hızlı düzelmeye yol açar ve bu sayede sağ ventrikül disfonksiyonu azalır (158-161). Trombolitik tedavinin faydası en çok ilk 48 saatte uygulandığında gözlenir fakat 14 güne kadar uyguladığında da faydalı olabilir (162). Yüksek riskli PTE hastalarını içeren bir meta analizde trombolizisin mortalitede ve nükste belirgin derecede azalma sağladığı gösterilmiştir (163).

Sağ kalp yetmezliğinde ve kardiyak biyobelirteçlerin yüksek olduğu orta riskli hastalarda trombolitik tedavinin etkisini araştırmak için Pulmoner Emboli Tromboliz (PEITHO) çalışması yapılmıştır (164). Bu çalışmada her iki tedavi grubunda da 30 günlük mortalite oranları düşük bulunmuştur ancak trombolitik tedavi uygulanan hastalarda %50-60'a varan oranda mortalitede azalma izlenmiştir (163, 165). Sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan ve kardiyak biyobelirteçleri artmış olan orta-yüksek risk grubundaki hastaların takibinde hemodinaminin bozulması durumunda trombolitik tedaviye başlanması önerilir (1).

Trombolitik tedavi ajanları içinde en çok tercih edilen rekombinant doku plazminojen aktivatörü (r-TPA)'dür, 2 saat içinde 100 mg dozunda verilmektedir. Uygulanan r-TPA infüzyonu ile pulmoner arter basıncında %30'luk düşüş sağlanırken, kardiyak indekste de %15'lik artış sağlanmaktadır (158, 159, 166, 167). Bunun dışında birinci nesil trombolitik ajanlar olan streptokinaz ve ürokinaz onaylanmış diğer ajanlardır. Trombolitik ajanlar

verilmeden önce kanama riskinden dolayı invaziv girişimlerden kaçınılması gerekir. Streptokinaz ve ürokinaz kullanılacaksa antikoagülan tedavi kesilmelidir fakat r-TPA için böyle bir zorunluluk yoktur (1). Bu ilaçların dozları ve kontrendike durumları aşağıdaki Tablo 10'da gösterilmiştir .

Tablo 10. Trombolitik tedavi rejimleri, dozları ve kontrendikasyonları (1)

<table>
<tr><th>Ajan</th><th>Doz</th><th>Kontrendikasyonlar</th></tr>
<tr><td>r-TPA</td><td>-2 saatte 100 mg
-15 dakikada 0.6 mg/kg
(Maksimum 50 mg)*</td><td rowspan="3">Mutlak
-Hemorajik inme
-Önceki 6 ay içinde iskemik inme
-Merkezi sinir sistemi neoplazmı
-Son 3 hafta içinde büyük travma, ameliyat veya kafa travması
-Kanama diyatezi
-Aktif kanama
-Son bir ayda gastrointestinal kanama
-İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyon/anevrizma

Göreceli
-Son 6 ay içinde geçici iskemik atak
-Oral antikoagülasyon
-Hamilelik veya doğum sonrası ilk hafta
-Dışarıdan komprese edilemeyecek invaziv girişim yeri
-Travmatik resüsitasyon
-Refrakter hipertansiyon (Sistolik kan basıncı >180 mmHg)
-İleri karaciğer hastalığı
-Enfektif endokardit
-Aktif peptik ülser</td></tr>
<tr><td>Streptokinaz</td><td>-30 dakika boyunca yükleme dozu olarak 250000 IU ardından 12-24 saat boyunca 100000 IU/saat
-Hızlandırılmış rejim: 2 saat içinde 1,5 milyon IU</td></tr>
<tr><td>Ürokinaz</td><td>-10 dakika içinde yükleme dozu olarak 4400 IU/kg, ardından 12-24 saat içinde 4400 IU/kg/saat
- Hızlandırılmış rejim: 2 saat içinde 3 milyon IU</td></tr>
<tr><td colspan="3">*Bu, pulmoner embolide r-TPA için hızlandırılmış rejimdir; resmi olarak onaylanmamıştır, ancak bazen kardiyak arrest gibi aşırı hemodinamik instabilitede kullanılır.</td></tr>
</table>

r-TPA: Rekombinant doku plazminojen aktivatöü; **IU:** Uluslararası birim.

Kanama riskinin arttığı ileri yaş (>75) hastalarda veya trombolitik tedavinin göreceli kontrendike olduğu durumlarda yarı dozda trombolitik kullanımı gündemdedir. Son yıllarda

yarı doz r-TPA (0.6 mg/kg, maksimum 50 mg/2saat) kullanımının tam doz kadar etkin olduğu ve kanama riski açısından güvenli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların incelendiği bir meta analizde yarı doz trombolitik uygulanan hastalarda normal doz uygulanlara kıyasla majör kanama riskinin daha az olduğu, nüks ve mortalitenin ise benzer olduğu gösterilmiştir (168).

2-Perkütan kataterle tedavi: Mekanik reperfüzyon femoral yoldan girilerek pulmoner arterlere katater yerleştirme işlemidir. Katater yoluyla embolektomi ile ilgili bilgilerin çoğu hasta kayıtlarından ve verilerinden elde edilmektedir (169, 170). Bu bilgilere göre perkütan kataterin başarı oranı %87 civarındadır (171). Yine bu bilgilere göre ultrason destekli trombolizistе kanama riski artmadan 24. saatin sonunda sağ ventrikülün sol ventriküle oranında büyük bir düşüş görülmektedir (172).

3-Cerrahi embolektomi: Trombolitik tedavinin uygulanması kontrendike durumlarda ya da trombolitik tedaviye yanıt alınamayan durumlarda ve perkütan girişimle tedavi uygulanamayan hastalarda endikedir (173-175). Sağ kalp boşluklarında trombüs saptanması patent foramen ovale içinde paradoksal emboli olgularında ilk seçenek tedavidir (9, 176, 177)

Vena Kava İnferior Filtreleri

Vena kava inferior (VKİ) filtreleri derin venlerdeki trombüslerin dolaşıma karışmasını önleyerek PTE'ye engel olur. PTE oluşumunu %50 oranında azaltmasına karşı %70 olasılıkla yeni DVT oluşumuna sebep olabilir (1). VKİ filtleri antikoagülan tedaviye kontrendikasyonun olduğu (aktif kanama, travma, yüksek kanama riski) ve antikoagülan tedavi altında erken VTE nüksü (<3 ay) olması durumunda endikedir (1).

KRONİK TEDAVİ VE NÜKSÜN ÖNLENMESİ

Akut PTE sonrası antikoagülan tedaviye devam edilmesindeki amaç uzun vadede nüksü önlemektir. PTE tedavisi süresine göre; 0-7 gün arası başlangıç tedavisi, 5-7 günden 3 aya kadar olan tedavi uzun süreli/idame tedavi, 3 aydan uzun süren tedavi ise uzatılmış tedavi olarak ayrılmaktadır. Başlangıç tedavisinde sıklıkla paranteral antikoagülanlar kullanılırken, idame ve uzatılmış tedavide oral antikoagülanlar kullanılmaktadır. Tedavi süresi nüks ve kanama riskine göre belirlenir.

Nüks riski, akut dönemden sonraki ilk haftalarda en yüksek düzeydedir. Nüks kalıcı veya geçici risk faktörlerine bağlı olabilir. Geçici risk faktörüne sahip hastalarda nüks olasılığı predispozan faktöre göre değişmektedir. Cerrahi geçiren hastalarda geçirmeyen hastalara göre nüks riski daha düşüktür (178). Kanser hastalarında nüks riski yüksek olduğundan tedavileri nadiren kesilir, bu nedenle antikoagülan tedavi kesildikten sonraki nüks olasılığı açısından yeterli veri bulunmamaktadır. Kanser hastalarında yıllık nüks riski %15 kabul edilir (174). Daha önce VTE geçiren hastalarda ilk VTE geçiren hastalara göre nüks %50 daha fazladır (179). Yine daha önceden PTE öyküsü olan hastalar, antifosfolipid sendromu ve herediter trombofilisi olan hastalarda nüks riski daha yüksektir (180).

Kanama riski tedavinin ilk ayında daha fazla görülmektedir. İleri yaş (>75), kanama öyküsü, aktif kanser, iskemik ya da hemorajik inme, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı, kontrolsüz antikoagülan kullanımı durumunda risk artmaktadır. Riski belirlemek için puanlama sistemi bulunmamaktadır. Bu konuda, 19.274 VTE hastasının dahil edildiği RIETE (Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism, Venöz Tromboembolizmli Hastaların Bilgisayarlı Kayıt Sistemi) kayıt çalışması yapılarak risk analizine yönelik veriler elde edilmiştir (181). Bu çalışmadan oluşturulan skalada kanama riski düşük, orta ve yüksek olarak ayrılmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. VTE hastalarında antikoagülan tedavinin ilk üç ayında kanama riski RIETE skoru (59)

	Skor
Yeni majör kanama (1ay)	2
Kreatinin > 1.2 mg/dL	1.5
Anemi	1
Kanser	1
Klinik bulgu veren PTE	1
Yaş > 75 yıl	1
Düşük risk : 0 puan Orta risk: 1-4 puan Yüksek risk: >4 puan	

VTE: Venöz tromboembolizm; **PTE:** Pulmoner tromboembolizm; **RIETE:** Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism (Venöz Tromboembolizmli Hastaların Bilgisayarlı Kayıt Sistemi)**.**

"American College of Chest Physicians" (ACCP) literatüründe üç aydan daha uzun süre antikoagülan tedavi alacak hastalarda kanama için bir risk modeli oluşturulmuştur. Bu risk modelinde risk faktörü yoksa kanama riski düşük, bir risk faktörü varsa orta, birden fazla risk faktörü varsa yüksek risk olarak değerlendirilmiştir (Tablo 12) (174).

Tablo 12. VTE nedeni ile üç aydan daha uzun süre antikoagülan alan hastalarda kanama riski değerlendirmesi (ACCP skoru) (59)

Yaş> 65 yıl	SVH hikayesi
Kanama hikayesi	Diyabet
Kanser	Anemi
Metastatik kanser	Antiplatelet tedavi
Böbrek yetmezliği	Kontrol altında olmayan antikoagulasyon
Karaciğer yetmezliği	Komorbidite ve azalmış fiziksel aktivite
Trombositopeni	Yeni geçirilmiş cerrahi
Sık düşme	Alkol alışkanlığı
Düşük risk: 0 risk faktörü **Orta risk: 1 risk faktörü** **Yüksek risk: ≥ 2 risk faktörü**	

SVH: Serebrovasküler hastalık

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, klinik skorlamaların tanı aşamasında ve risk değerlendirmesindeki etkinleri gösterilmiştir. Tedavi kararına etkileriyle ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda skorlama sistemlerinin trombolitik tedavi uygulama kararı açısından yol gösterici olup olmadığını değerlendirmek istedik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş olup 22/22 karar numarası ile onaylanmıştır (Ek).

Çalışmamıza 01.11.2022-31.12.2024 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne yatışı olan ve orta riskli pulmoner emboli olarak değerlendirilen toplam 43 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamız submasif/orta riskli emboli tanısı koyulan hastalarda, tanı aşamasında ve risk değerlendirmesinde kullanılan klinik skorlamaların trombolitik tedavi kararı üzerine etkilerini prospektif olarak karşılaştırmıştır. Hastalara başlanan tedavi rejimine ek başka tedavi uygulanmamıştır.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1- Radyolojik olarak (BT anjio veya sintigrafi) Pulmoner emboli tanısı konulan ve klinik olarak submasif /orta riskli olarak değerlendirilen olgular

2- Çalışmaya katılmak için gönüllü olma

3- 18 yaşından büyük olmak

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1-Pulmoner emboli tanısının dışlanması

2-Herhangi bir neden ile çalışmaya katılmayı reddetmesi

3-Düşük ve yüksek riskli pulmoner emboli olarak değerlendirilmesi

4-Araştırmacı olan hekimler tarafından takip edilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik özellikleri, vital bulguları, başvurudaki semptom ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Dakika solunum sayısı ≥20 takipne, dakika kalp atım hızı ≥100 taşikardi kabul edildi. Pulmoner emboli açısından risk faktörleri düşük, orta ve yüksek dereceli olmak üzere değerlendirildi (ESC/ERS 2019 kılavuzu).

Yüksek risk faktörlerinden olan ileri yaş ≥ 65 yaş, düşük risk faktörlerinden olan obezite için beden kitle indeksi ≥40 olarak alındı.

Hastaların ilk başvurusundaki kardiyak belirteçleri, D-dimer değerleri ve kan gazı parametreleri, böbrek fonksiyon değerleri, koagulasyon parametreleri değerlendirildi. Radyolojik olarak akciğer grafi bulguları, BTPA bulguları, EKO ve KDU bulguları kaydedildi. Böbrek fonksiyon değerlerinde yükseklik olan üç hastaya kontrast madde verilemediği için V/P sintigrafisi çekildi, yüksek ihtimalli emboli şüphesi olması üzerine çalışmaya dahil edildi.

Hastalar ESC/ERS'nin 2019 pulmoner emboli rehberinde belirtilen kriterlere göre orta-düşük ve orta-yüksek klinik risk olarak kaydedildi. Trombolitik tedavi uygulanan/ uygulanmayan şeklinde iki gruba ayırıldı.

Klinik olasılık ve hastalık şiddetinin belirlendiği Wells, Geneva, PESI, Bova skorları ve kanama riskini değerlendiren RIETE ve ACCP skorları hesaplandı. Bu skorlar iki grup arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Hastaların tedavisi başlangıç tedavisi (DMAH, Heparin infüzyonu, TPA 100 mg/ 2 saat, TPA 50 mg/ 2 saat, Streptokinaz infüzyonu, katater aracılı trombolitik) ve idame tedavi (DMAH, varfarin, rivaroksaban, apiksaban, dabigatran eteksilat) olarak değerlendirildi. Trombolitik tedavi için rehberde bulunan kontrendike durumlar kaydedildi. Trombolitik tedavi sonrası komplikasyon olup olmadığı takip edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler istatistiksel olarak SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Versiyon 22.0; SPSS Inc. Chicago, IL, USA, SN:10240642) programı yardımıyla değerlendirilmiştir. Verilerin analizinde öncelikle gözlem sayısı (N=43) nedeniyle değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre gruplar (trombolitik tedavi uygulanan ve uygulanmayan) arasındaki farklarının incelenmesinde normal dağılım gösteren değişkenler için parametrik test olan bağımsız örneklem t-testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılarak ortalama ve medyan değerler hesaplanmıştır. RIETE ve ACCP skorlamaları için iki grup arasındaki istatistiksel fark önce Pearson Ki-kare testi ile değerlendirilmiş, sonuçların doğruluğunu arttırmak için ise Fisher'ın Kesin Testi ve Monte Carlo simülasyon yöntemi kullanılmıştır. Yapılan analizlerde $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

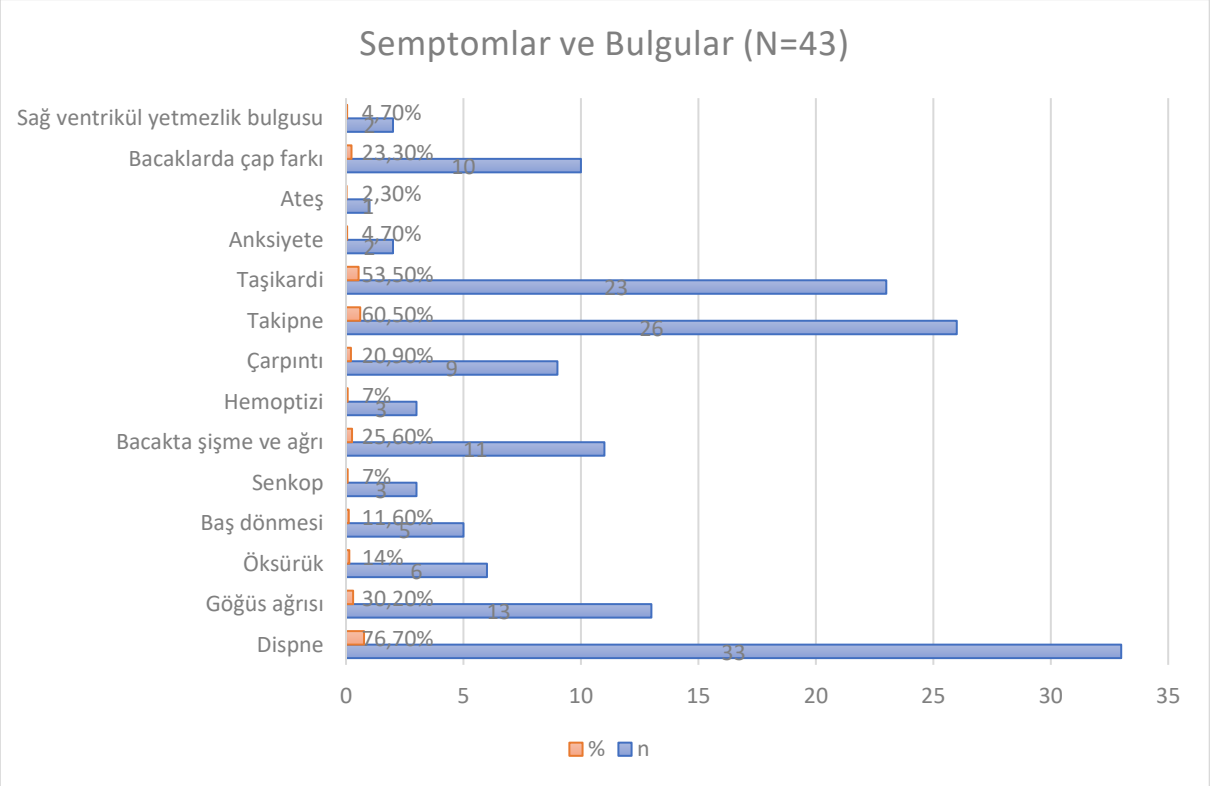
Araştırmaya orta riskli pulmoner emboli tanısı alan ve kliniğimizde takip edilen toplam 43 hasta katıldı. Hastaların 24'ü (% 55,8) kadın, 19'u (% 44,2) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 65 ± 15 (SD: 67, 28-93), medyan yatış süresi 16 (11-22.75) idi (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı

Değişkenler	**Frekans (n)**	**%**
Cinsiyet		
Kadın	24	55.80
Erkek	19	44.20
Yaş(yıl)		
Medyan yaş (Yıl) (IQR)	67 (59-76)	
<30	1	2.30
30-39	4	9.30
40-49	1	2.30
50-59	6	14
60-69	13	30.20
≥70	18	41.90
Medyan hastane yatış süresi (gün) (IQR)	16 (11-22.75)	

IQR: The interquartile range (Çeyrekler açıklığı).

Tüm hastalarda en sık görülen semptom dispneydi (% 76,7), bunu sırasıyla göğüs ağrısı (% 30,2) ve bacakta şişme ve ağrı (% 25,6) takip ediyordu. En sık görülen bulgular ise takipne (% 60,5) ve taşikardi (% 53,5) idi. Hastaların başvuru ve takiplerine bakıldığında 24 hastanın (% 55,8) oksijen destek tedavisine ihtiyacı vardı. Semptomlar ve bulguların dağılımı Şekil 2'deki grafikte gösterilmektedir.



Şekil 2. Hastaların semptom ve bulgularının dağılımı

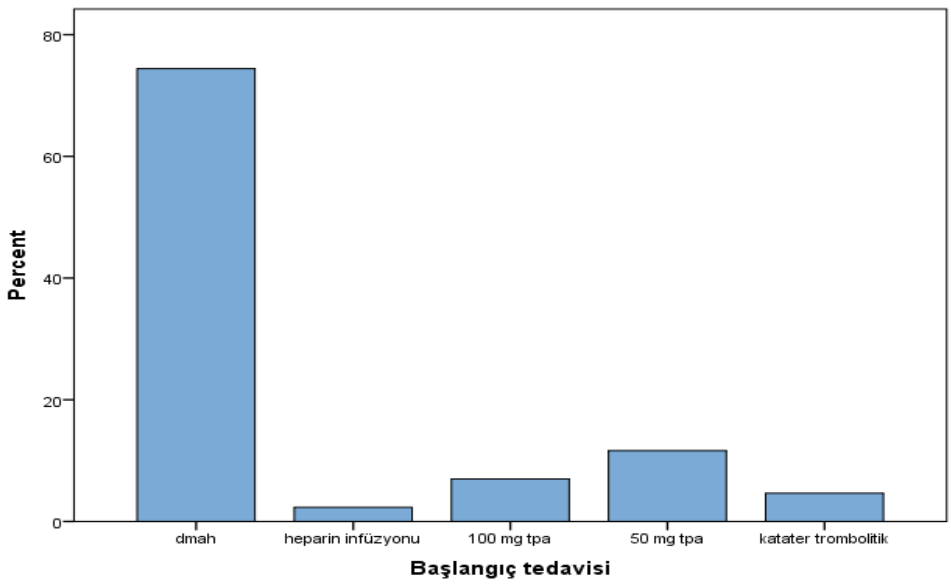
Pulmoner emboli için risk faktörlerine bakıldığında 43 hastanın 20'sinde majör risk, 12'sinde orta risk, 11'inde düşük risk faktörü saptanmıştır (Tablo 1). En sık görülen risk faktörleri sırasıyla ileri yaş (n:20 % 46,5), kanser (n:16 % 37,2) ve diyabet (n:16 % 37,2) idi. Risk faktörlerinin dağılımı Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Risk faktörlerinin dağılımı

Risk faktörü	n	%
İleri Yaş (>65)	20	46,50
Kanser	16	37,20
Diyabet	16	37,20
İmmobilite	10	23,30
Geçirilmiş VTE	9	20,90
Kalp veya Solunum Yetmezliği	9	20,90
Üç Günden Fazla Yatak İstirahati	8	18,60
Covid19	7	16,30
Enfeksiyon	6	14
Obezite	6	14
Kemoterapi	5	11,60
Diğer Risk Faktörleri	19	44,30

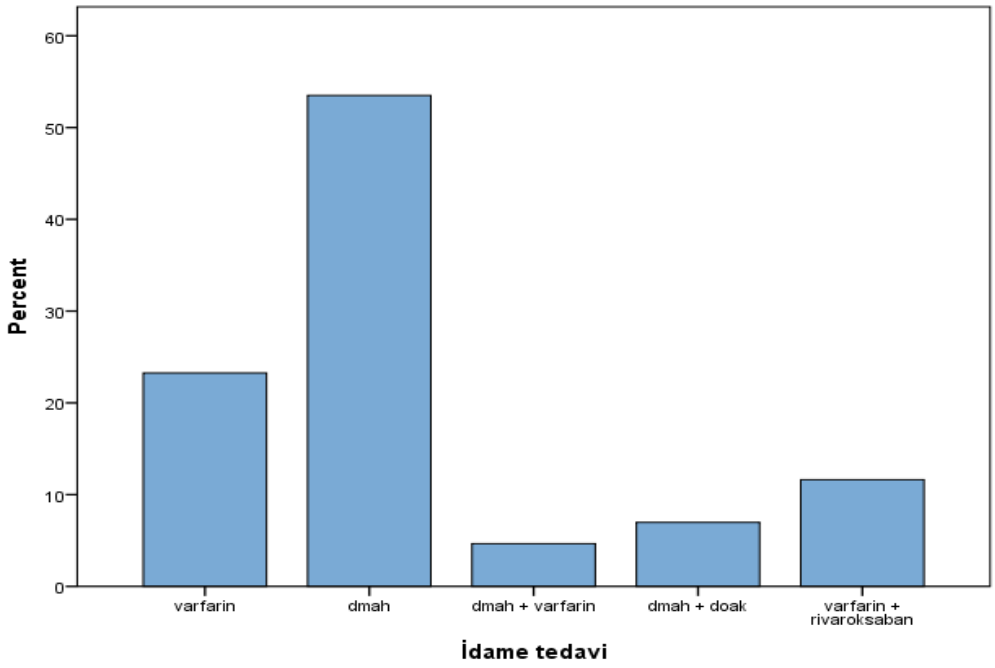
VTE:Venöz tromboembolizm.

Başlangıç tedavisinde hastaların üçüne (%7) 100 mg tpa (tam doz), beşine (%11,6) 50 mg tpa (yarı doz) ve iki hastaya (%2,7) ise katater aracılı trombolitik uygulanmış olup toplam 10 hastaya (%23,3) trombolitik tedavi verilmiştir. Kalan 33 hastanın 32'sine (%74,4) DMAH verilmiş olup, bir hastaya (%2,3) ise heparin infüzyonu uygulanmıştır. Başlangıç tedavisinin yüzde dağılımı Şekil 3'te gösterilmiştir. İdame tedavi olarak en fazla DMAH (%53,5) ile devam edilmiştir. İdame tedavilerin yüzde dağılımı Şekil 4'te gösterilmiştir.



DMAH:Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin; **TPA**:Doku plasminojen aktivatörü.

Şekil 3. Başlangıç tedavisi



DMAH:Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin; **DOAK**:Doğrudan etkili oral antikoagülan.

Şekil 4. İdame tedavi

Trombolitik tedavi verilen hastaların dokuzu (%90) orta –yüksek riskli pulmoner emboli hastası olup biri (%10) orta-düşük riskli pulmoner emboli hastasıdır. Orta-düşük riskli gruptaki hastaya katater aracılı trombolitik uygulanmıştır. Yarı doz trombolitik tedavi verilen hastaların birinde trombolitik tedavi için mutlak kontrendikasyon (kranial kitle) mevcut olup hastanın yüksek dereceli risk faktörüne sahip olması (geçirilmiş VTE), trombüs yükünün fazla olması, takipneik olması ve orta-yüksek risk grubunda bulunması tedavi kararında etkili olmuştur. Kateter aracılı trombolitik yaptığımız hastalardan birisinde ise trombolitik için göreceli kontrendikasyon (gebelik) mevcut olup taşikardik ve takipneik olması, BTPA'da bilateral trombüs izlenmesi ve orta-yüksek risk grubunda bulunması tedavi seçiminde etkili olmuştur.

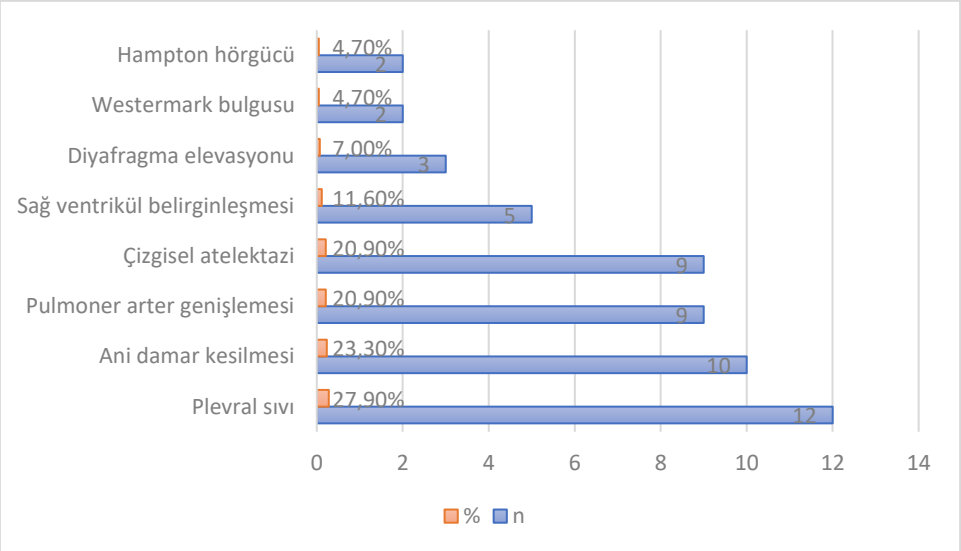
Hastalar trombolitik uygulanan ve uygulanmayan olarak iki gruba ayrıldı ve başvurudaki laboratuvar parametreleri bu iki grup arasında karşılaştırılarak değerlendirildi. Sonuçlara göre troponin-I düzeyleri trombolitik tedavi uygulanan grupta (medyan: 443 ng/L), uygulanmayan gruba göre (medyan: 64 ng/L) anlamlı olarak daha yüksek değerler saptanmıştır ($p = 0.014$). Fibrinojen düzeylerinde de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0.016$). Trombolitik tedavi uygulanan grupta fibrinojen düzeyleri (166.78 ± 238.33 mg/dL), tedavi uygulanmayan gruba (109.82 ± 389.21 mg/dL) kıyasla belirgin şekilde daha düşük bulunmuştur. Diğer parametrelerde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Sonuçlar Tablo 15'de gösterilmişir.

Tablo 15. Trombolitik uygulanan ve uygulanmayan hastalardaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

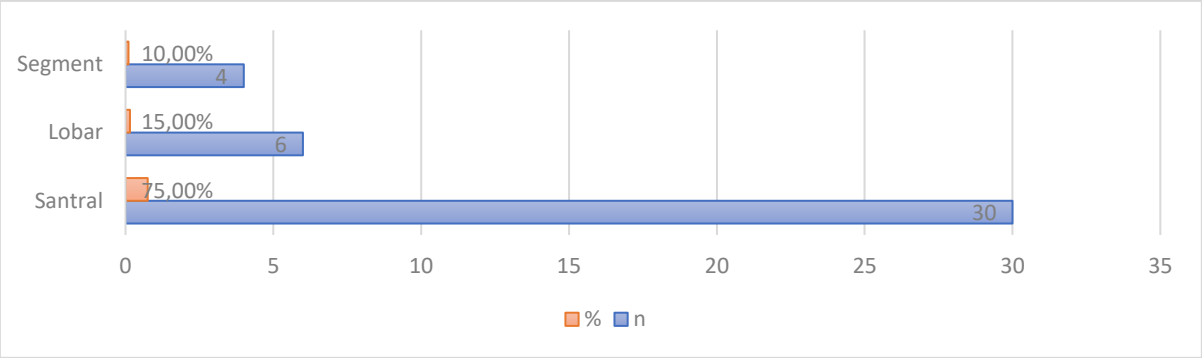
Değişken	Trombolitik Tedavisi		İstatistik	p-değeri
	Uygulanan	Uygulanmayan		
	ort±ss	ort±ss		
Fibrinojen (mg/dL)	166.78 ± 238.333	109.816 ± 389.211	t(23)=-2.589	**0.016***
pH	0.029 ± 7.436	0.049 ± 7.448	t(36)=-0.692	0.493
	Medyan (IQR)	**Medyan (IQR)**		
BNP (pg/mL)	449.5 (291.25-627.5)	266 (75-1588)	M-W-U=53.000	0.501
Troponin I (ng/L)	443 (176-718.75)	64 (27-319.75)	M-W-U=76.500	**0.014***
SaO_2 (%)	89.2 (82.15-95.1)	95 (76.6-97.5)	M-W-U=106.000	0.399
D-dimer (mg/dL)	13.59 (5.225-22.7)	6(1.995-16.15)	M-W-U=99.000	0.129

BNP: Beyin Natriüretik Peptid; **SaO_2:** Arteriyel oksijen satürasyonu; **MWU**: Mann Whitney U testi.
*İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$)

Radyolojik görüntülemeler incelendiğinde hastaların akciğer grafisinde en sık görülen bulgu plevral sıvı (n:12, % 27,9) idi (Şekil 5). Hastaların üçüne böbrek fonksiyon testlerinin yüksek olması nedeniyle kontrast madde verilememiş olup bu hastalara V/P sintigrafisi ile tanı konuldu ve yüksek ihtimalli emboli lehine raporlandı. Kalan 40 hastanın BTPA görüntülemeleri incelendiğinde en sık santral yerleşimli (n:30, % 75) ve en sık bilateral (n:24, % 55,8) PTE izlenmiştir. Santral lokalizasyonda PTE'si olan hastaların da %80'inde (n:24) bilateral trombüs görülmüştür. BTPA lokalizasyonuna ilişkin dağılım Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 5. Akciğer Grafisi Bulguları



Şekil 6. BTPA trombüsün lokalizasyonu

Elektrokardiyografi bulguları incelendiğinde hastaların 25'inde (%58,1) sinüs ritmi, patolojik olarak ise 12'sinde (%27,9) sinüs taşikardisi, dördünde (%9,3) atriyal fibrilasyon, ikisinde (%4,7) S1Q3T3 bulgusu izlenmiştir.

Hastaların başvurudaki EKO bulguları trombolitik uygulanan ve uygulanmayan hastalarda değerlendirildi (Tablo 16). Trombolitik yapılan hastaların sekizinde (8/10; %80) pulmoner hipertansiyon mevcut olup ortalama PAB değeri 56,25 (medyan 55) hesaplanmıştır. Trombolitik uygulanmayan hastaların 31'inde (31/33; % 93) pulmoner hipertansiyon olup ortalama PAB değeri 52,52 (medyan 50) hesaplanmıştır. İki grup arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir (p=0.234).

Tablo 16. Hastaların başvurudaki EKO bulguları

		Trombolitik tedavi				**Toplam (n:43)**	
		Uygulandı		**Uygulanmadı**			
		n	%	n	%	n	%
Sağ ventrikül dilatasyonu	yok	4	18	18	82	22	51
	var	6	29	15	71	21	49
Sağ ventrikül hipokinezi	yok	10	23	33	77	43	100
	var	0		0		0	0
Septal paradoks hareket	yok	2	12	15	88	17	40
	var	8	31	18	69	26	60
Atriyumda trombüs	yok	10	23	33	77	43	100
	var	0		0		0	0
Pulmoner hipertansiyon*	yok	0	0	2	100	2	5
	var	8	21	31	79	39	91
Tapse (<16 mm)	yok	6	24	19	76	25	58
	var	4	24	13	76	17	40
PAB değeri (mean)		56,25		52,52		p=0.234	

EKO: Ekokardiyografi; **PAB:** Pulmoner arter basıncı.
***Trombolitik tedavi uygulanan iki hastada EKO'da PAB değerlendirilememiştir.

Klinik skorlamalar trombolitik uygulanan ve uygulanmayan hastalar karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi. Tüm skorlamalar için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Tablo 17'de klinik skorlamaların istatistiksel verileri gösterilmiştir.

Tablo 17. Klinik skorlamaların trombolitik uygulanan ve uygulanmayan hastalarda istatistiksel karşılaştırması

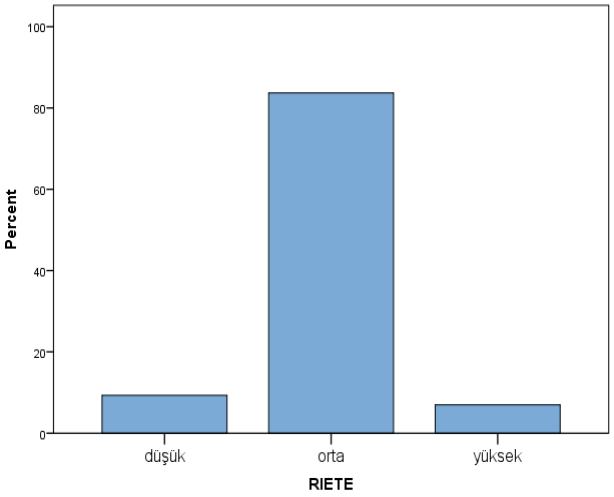
	Trombolitik Tedavisi		
	Uygulanan	**Uygulanmayan**	
Değişken	**Medyan (IQR)**	**Medyan (IQR)**	**p-değeri**
Wells (basitleştirilmiş)	3 (2-3)	2 (2-3)	0.152
Geneva	6.5 (6-9.75)	7 (5.5-10.5)	0.728
Geneva (basitleştirilmiş)	3 (2.75-4)	3 (2-4)	0.869
PESI	50 (22.5-104)	50 (30-90)	0.817
sPESI	2 (0.75-2)	2 (1-2)	0.489
Bova	4 (3.75-4)	4 (2-4)	0.431
	ort±ss	**ort±ss**	
Wells	1.517±6.050	2.135±5.106±	0.202

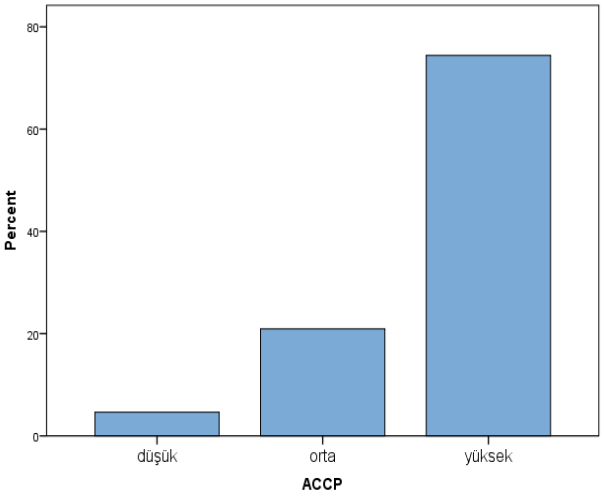
PESI: Pulmoner emboli şiddet indeksi; **sPESI:** Basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi; **IQR:** The interquartile range (çeyrekler açıklığı).

Klinik riske bakıldığında hastaların 35'i (% 81,4) orta-yüksek riskli pulmoner emboli grubunda, 8'i (%18,6) orta-düşük riskli pulmoner emboli grubunda idi.

Tam doz trombolitik tedavi uygulanan hastaların birinde (1/3; %33), yarı doz uygulanan hastaların ikisinde (2/5; %40), katater aracılı uygulanan hastaların birinde (1/2; %50) ve heparin infüzyonu uyguladığımız bir hastada minör kanama meydana gelmiştir. DMAH tedavisi verilen hastalarda kanama izlenmemiştir.

Hastaların antikogülan tedavinin ilk üç ayındaki kanama riski açısından değerlendirildiği RIETE skoruna bakıldığında 36 hastada (%83,7) orta risk saptanmıştır (Şekil 7A). Üç aydan daha uzun süre antikoagülan tedavi alan hastalarda kanama riskini değerlendirilen ACCP skorunda ise 32 hastada (%74,4) yüksek risk saptanmıştır (Şekil 7B). İki grup karşılaştırıldığında trombolitik uygulanan ve uygulanmayan hastalarda RIETE skoru ve ACCP skoru için anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.61; p=0.21).





RIETE: Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism (Venöz Tromboembolizmli Hastaların Bilgisayarlı Kayıt Sistemi.

ACCP: American College of Chest Physicians (Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji

Şekil 7A. Tedavinin ilk 3 ayındaki kanama risk skoru (RIETE)

Şekil 7B. Üç aydan uzun süreli tedavide kanama risk skoru (ACCP)

Mortalite oranına baktığımızda 43 hastanın 10'u (%23,2) ölmüştür. Hastaların yarısı servisimizden tedavi takibi için poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edilmiş, kalan yarısı yatışları sırasında klinik olarak kötüleşmiş takipleri esnasında hayatını kaybetmiştir. Hastaların mortalite sebebi pulmoner dışı nedenlerdir (çoğunlukla malignite ve sepsis). Trombolitik tedavi uygulanan hastalarımızda mortalite izlenmemiştir.

TARTIŞMA

Venöz tromboembolizm (VTE), klinik olarak DVT veya PE olarak ortaya çıkar ve dünya çapında miyokard enfarktüsü ve felçten sonra üçüncü en sık görülen akut kardiyovasküler sendromdur (8). Tekrarlama olasılığı yüksek, günümüzde özellikle kanser vakalarındaki artış ile birlikte görülme sıklığı giderek artış göstermektedir. Yapılan çalışmalar VTE'nin önümüzdeki yıllarda dünya çapında sağlık sistemleri üzerinde giderek artan bir yük oluşturacağını ileri sürmektedir (18).

Etkili tedavilerin ve müdahalelerin kullanımının artması-geliştirilmesi ve muhtemelen kılavuzlara daha iyi uyum sağlanması, son yıllarda PE prognozu üzerinde büyük olasılıkla önemli bir pozitif etki yaratmıştır. Ancak, modern çağda (subsegmental veya hatta var olmayan) PE'nin aşırı teşhisine yönelik bir eğilim de vardır (24).

Akut PTE olguları klinik olarak 30 günlük mortalite risklerine göre; düşük, orta-yüksek, orta-düşük ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmaktadır. Tedavi yaklaşımları da risk durumlarına göre farklılık göstermektedir. Orta riskli (submasif) hastalar içinde sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak biyobelirteçleri pozitif olanlar yüksek riskli grupta yer alır. Erken kötü prognoz için orta-yüksek riskli olan bu grubun antikoagülan altında yakın izlenmesi ve hemodinamik bozukluk bulguları saptandığında kurtarıcı reperfüzyon tedavisi uygulanması önerilmektedir (164).

Çalışmamızda; dahil edilen orta-yüksek ve orta-düşük riskli pulmoner emboli (eski submassif) hastalarda sistemik/lokal olarak trombolitik tedavi uygulanan ve uygulanmayan hasta gruplarının klinik olasılık değerlendirmeleri Wells, basitleştirişmiş Wells, Modifiye Geneva ve basitleştirilmiş Geneva skorlamaları, orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli

ağırlık indeksi (PESI) ve risk sınıflamasında kullanılan Bova skorları ile kardiyak biyobelirteçler açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza toplam 43 hasta katılmış olup yaş ortalaması 65 ± 15 (SD: 67, 28-93) idi. Literatürde pulmoner emboli sıklığının ileri yaşta arttığı gösterilmiştir (12, 18, 22, 26). Hastalarımızın yaş ortalaması pulmoner embolinin daha çok artan risk faktörleri ile birlikte ileri yaş grubunda daha sık olarak görülmesini destekler niteliktedir.

Pulmoner emboli şüphesi olan hastalarda semptomlar spesifik değildir. Hastalar dispne, göğüs ağrısı, hemoptizi, bacakta ağrı, senkop ya da hemoptizi gibi nonspesifik semptomlarla başvurabilirler. Bizim de hastalarımızda en sık görülen semptomlar dispne (% 76,6) ve göğüs ağrısı (% 30,2), en sık görülen bulgu takipne (% 60,5) idi. Yedi ülkeden 52 hastanenin katıldığı geniş kapsamlı ICOPER (Uluslararası İşbirliği ile Pulmoner Emboli Kayıt Sistemi) çalışmasında hastaların klinik bulguları kaydedilmiştir (13). Bu çalışmada en yaygın semptom dispne (% 82) ve göğüs ağrısı (% 49), en sık fizik muayene bulgusu takipne (% 60,1) olup çalışmamızla uyumludur. Miniati ve ark (46) yaptığı bir çalışmada pulmoner emboli tanısı konulan hastaların yaklaşık %80'inde dispne mevcut olup, en sık görülen semptom olarak saptanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada en sık semptom yine dispne (% 77) idi ve bunu göğüs ağrısı (% 54) ve bacakta ağrı (% 24) takip ediyordu (45). Bu bulgular pulmoner embolinin dispne ve göğüs ağrısı gibi semptomlarla başvuran hastalarda ayırıcı tanı olarak akla getirilmesini desteklemektedir.

Hastalarımızda en sık görülen risk faktörleri ileri yaş (% 46,5), malignite (% 37,2) ve diyabet (% 37,2) idi. Orta dereceli risk faktörü olan malignitenin sıklığının giderek artması venöz tromboembolizm vakalarında da artışla ilişkilidir. Yapılan kapsamlı bir çalışmada malignitesi olan 40.787.000 hastanın 827.00'inde (% 2) VTE saptanmış ve bu oran malignite tanısı olmayan hastalara göre iki kat yüksek bulunmuştur (182). Bir başka çalışmada 1.015.598 kanser hastasının 34.357'sine (% 3,4) derin ven trombozu ve 11.515'ine (% 1,1) pulmoner emboli teşhisi konmuş olup genel VTE oranı %4,1'dir (183). Başka bir çalışmada 286 malignite tanılı hastanın 258'inde (% 86) DVT saptanmıştır (184). Bizim çalışmamızda da malignite oranının yüksek olması çalışmalarla uyumludur.

Labarotuvar parametrelerinde trombolitik tedavi uygulanan ve uygulanmayan iki hasta grubu arasında trombolitik uygulananlarda troponin I anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.014). Literatürlerde ve ESC rehberinde troponin yüksekliğinin orta riskli pulmoner emboli hastalarında miyokard hasarını göstermesi ve erken dönem mortalite ile ilişkili olması trombolitik tedavi kararı verilmesinde etkili olduğu belirtilmiştir (1, 111, 112). Bizim

çalışmamızda da klinisyenlerin trombolitik tedavi uygulaması ile troponin yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ve bu grup hastalarda tedavi yaklaşımı açısından belirleyici rol oynayabileceğini söylemek mümkün olabilir.

İstatistiksel açıdan anlamlı çıkan bir başka labarotuvar parametresi de fibrinojendir (p=0.016). Trombolitik tedavi uygulanan grupta fibrinojen düzeyleri tedavi uygulanmayan gruba kıyasla belirgin şekilde daha düşük bulunmuştur. Şüpheli pulmoner embolisi olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada fibrinojen ve D-dimer seviyeleri prospektif olarak incelenmiş, pulmoner embolisi mevcut olan hastalarda fibrinojen düzeyleri daha düşük ölçülmüştür (185). Fibrinojenin koagulasyon kaskadının bir unsuru olduğu düşünüldüğünde yüksek trombüs yüküne sahip hastalarda fibrinojen tüketimine bağlı düşüklük görülmüş olabilir. Yine de fibrinojen düzeyi koagülasyon dışında; yaş, malignite, kalp veya solunum hastalıkları, karaciğer hastalıkları, enfeksiyon gibi durumlardan etkilenebilir.

Pulmoner emboli hastalarında akciğer grafisi sıklıkla anormaldir; fakat bulgular spesifik değildir. Bazı hastalarda normal akciğer grafisi de görülebilir. Çalışmamızda akciğer grafisinde en sık görülen bulgular plevral sıvı (% 27,9), ani damar kesilmesi (%23,3) ve çizgisel atelektazi (% 20,9) idi. Hastalarımızın BTPA görüntülemelerinde en sık santral (% 70) ve en sık bilateral (% 55,8) yerleşimli trombüs izlenmiştir. Santral yerleşimli trombüslerin de büyük çoğunluğu bilateral yerleşim (% 80) göstermiştir. Santral ve bilateral tutulum, genellikle yüksek trombüs yükünü gösterir ve klinik semptom oluşturabilir. Sharifi ve ark. (186) yaptığı MOPETT (Moderate Pulmonary Embolism Treated with Thrombolysis, Trombolizle Tedavi Edilen Orta Dereceli Pulmoner Emboli) çalışmasında "orta dereceli" PTE tanımı için BTPA'da >2 lobar veya ana pulmoner arterlerde >%70 trombüs tutulumu gibi kriterler kullanılmıştır.

Yapılan bir çalışmada normal olmayan akciğer grafisine sahip hastalarda da en sık görülen bulgu plevral sıvı (%25,4) olarak izlenmiş, çizgisel atelektazi görülme oranı (%21,6) ise çalışmamızla benzer görülmüştür. Aynı çalışmada BTPA'da en sık segmental yerleşim (%41,3) görülmekle beraber ikinci sıklıkta santral yerleşim (%37,1) izlenmiş olup görülme oranı yüksektir ve en sık bilateral yerleşim (%64,1) görülmüştür (187). Bu bulgular çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi bulgularına göre hastalarımız belirgin bir trombüs yüküne sahiptir ve bu da sağ ventrikül yetmezliği gelişme riskini artıran bir durumdur. EKO'da gruplar arasında PAB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olsa da (p=0.234) , her iki grupta da yüksek oranda pulmoner hipertansiyon (% 80 ve % 93) ve sağ ventrikül dilatasyonu gibi sağ ventrikül yetmezlik bulgularının varlığı, orta riskli pulmoner

emboli hasta grubunun riskli doğasını teyit etmektedir. Çalışmamızda trombolitik tedavi uygulanması kararının, EKO bulguları ile desteklenmiş olabileceği düşünülebilir; ancak iki grup arasında istatistiksel fark bulunmaması, kararın multifaktöriyel olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların % 23,3'üne trombolitik tedavi uygulanmış olması ve bu hastaların %90'ının orta-yüksek riskli grupta yer alması, klinisyenlerin risk-fayda dengesini dikkatle değerlendirdiğini göstermektedir. Sistemik trombolitik tedavi uyguladığımız hastaların vital bulguları değerlendirildiğinde takipneik ve taşikardik oldukları görülmüştür. Katater aracılı trombolitik uyguladığımız hastalardan biri orta-düşük klinik riskliydi, diğer hastamızda ise sistemik trombolitik tedavi için göreceli kontrendikasyonlardan gebelik mevcuttu. Ancak bu hastaların vital bulguları değerlendirildiğinde takipneik ve taşikardik oldukları ve BTPA görüntülemelerinde bilateral-santral trombüs mevcut olduğu görüldü. İki hastaya kateter aracılı trombolitik tedavi uygulanmış olması, sistemik trombolizin kontrendike olduğu veya yüksek riskli olduğu durumlarda daha az invaziv bir seçenek olarak değerlendirilen bu yöntemin kliniğimizde de yer bulduğunu göstermektedir. Trombolitik uygulanan hastalarımız genel olarak değerlendirildiğinde klinik olarak stabil olmayan hastalar olduğunu söylemek mümkündür.

Sistemik trombolitik uyguladığımız sekiz hastanın beşine yarı doz (50 mg/2 saat r-TPA), üçüne tam doz (100 mg/2 saat r-TPA) trombolitik ajan uygulanmıştır. Toplam 440 hastayı içeren beş çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde tam doz tombolitik, yarı doz trombolitik ve antikoagülan tedavinin etkinlik ve sonuçları değerlendirilmiş. Bu çalışmalardan üçü tam doz trombolitik tedavi ile yarı doz trombolitik tedaviyi karşılaştırmış. Tam doz trombolitik tedavi alan hastalarda majör kanama oranı yarı doz trombolitik tedaviye göre daha yüksek bulunmuş, mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamış (168). Hasanoğlu ve ark. (188) ülkemizde yapmış olduğu 46 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada hastaların yarısına tam doz yarısına yarı doz tombolitik tedavi uygulanarak karşılaştırılmış. Çalışmanın sonucunda yarı dozun tam doz kadar etkili olduğu ve daha az yan etki izlendiği kaydedilmiş. Çalışmamızda klinisyenler ileri yaş, komorbiditeler, kanama riski gibi durumları da göz önüne alarak daha çok yarı doz tromboliik tedaviyi tercih etmiş olabilirler.

Çalışmamızda Wells, Geneva, PESI, sPESI ve Bova skorları açısından trombolitik uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Bu sonuç bu skorlamaların orta riskli pulmoner emboli hastalarında trombolitik tedavi kararı verirken tek başına yeterli olmayacağını göstermektedir. Yakın tarihli bir çalışmada klinik skorlamaların acil serviste PTE tanısı için prediktif değerini incelenmiş

ancak bu skorlamaların doğrudan trombolitik tedavi uygulama kararını ne ölçüde etkilediğine odaklanmamıştır; bununla birlikte bu skorlamaların tanısal süreçteki yerini vurgulamıştır (189).

Pulmoner emboli olasılığı değerlendirilen Wells, basitleştirilmiş Wells, modifiye Geneva ve basitleştirilmiş Geneva skorlarının tanı öncesi klinik olasılık değerlendirilmesinde kullanılmasının tanı sürecinde faydalı olduğu çalışmalarlarda gösterilmiş olsa da tedavi kararında tek başlarına yeterli değildir (55-58, 137, 140).

Erken dönem mortalite ile ilişkili olan PESI ve sPESI skorları yaş, komorbid durumlar ve vital bulgulara dayalı kapsamlı kriterler içermektedir. Bu skorlamaların düşük riskli hastaların taburculuk kararı açısından etkin olduğu belirtilmiştir ama trombolitik tedavi kararı için net bir ayrım sağlanamamıştır (126, 128, 130, 131, 189) . Özellikle orta-yüksek riskli pulmoner emboli hastaları masif pulmoner emboli tablosuna ilerleyebileceğinden yakın hemodinami takibi yapılmalıdır. PESI skorunun kan basıncı, dakika kalp atım hızı ve dakika solunum sayısı parametrelerini içermesi nedeniyle tedavi kararında etkin olabileceği düşünülebilir; ancak çalışmamızda PESI ve sPESI için iki hasta grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.817, p=0.48). Pulmoner emboli hastalarının risk sınıflandırmasında orta riskli hastalarda PESI III-V veya sPESI ≥I kriteri belirtilse de (Tablo 8) sınıflamada yer alan diğer kriterler olan sağ ventrikül yetmezliğinin varlığı ve/veya kardiyak biyobelirteçlerin yüksekliği bu skorlamaların tedavi sürecinde tek başına yeterli olmayacağını göstermektedir. Çalışmamızda trombolitik tedavi uygulanan hastaların %90'ının orta-yüksek riskli grupta yer alması, klinisyenlerin bu ek faktörleri değerlendirdiğini düşündürmektedir.

Bova skoru orta riskli emboli hastalarında yeni geliştirilen bir skorlama sistemi olup kriter olarak sağ ventrikül yetmezliği, kardiyak biyobelirteçler ve kan basıncı parametrelerini içerir. Yapılan bir çalışmada Bova skorunun yüksekliği kötü prognozu belirlemede etkili olduğu gösterilmiştir (190). Diğer skorlamalara göre Bova skoru orta riskli emboli hastaları için daha spesifik parametreler içermektedir. Bu nedenle trombolitik tedavi kararı verirken bu skorun kullanımının daha etkin olması beklenmektedir. Ancak çalışmamızda trombolitik uygulanan ve uygulanmayan hastalarda Bova skorunda anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.434). Bova skorunun kriterlerinden biri olan troponin yüksekliği için iki grup arasındaki fark anlamlı çıksa da, Bova skorunda anlamlı fark olmamasında tedavi kararında skorlamanın içerdiği diğer parametrelerin ve hastaların vital bulgularının etkisi olmasına bağlı olabilir.

Bu bulgular, klinik skorlamaların tanı aşamasında ve tedavi yönlendirme açısından yardımcı araçlar olmakla birlikte, tek başına karar verdirici olmadığını göstermektedir. Literatürde, sPESI ve PESI skorlarının düşük riskli hastalarda taburculuk kararlarını

desteklediği; ancak orta riskli hastalarda sınırlı belirleyicilik sunduğu sıkça vurgulanmaktadır (126, 130). Aynı şekilde, Geneva skorunun tanısal aşamada etkinliği kanıtlanmış olsa da tedavi planlamasında doğrudan bir etki gösterdiğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (55). Bu durum, klinik skorların tek başına trombolitik tedavi kararını yönlendirmede yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, ESC/ERS 2019 kılavuzunda vurgulanan, orta riskli PE hastalarında skorların yanı sıra biyobelirteç ve görüntüleme bulgularının birlikte değerlendirilmesi gerektiği önerisiyle de örtüşmektedir (1).

Orta riskli akut pulmoner emboli hastalarında, sistemik trombolitik tedavinin (Tenekteplaz) sonuçları iyileştirip iyileştirmediğini araştırmayı amaçlayan randomize kontrollü PEITHO çalışması, orta riskli PTE hastalarında trombolitik tedavinin hemodinamik dekompansasyon riskini azalttığını ancak majör kanama ve özellikle inme riskini artırdığını göstermiştir (164). Yapılan meta-analizlerde, orta riskli PTE'de trombolitik tedavinin antikoagülasyona kıyasla mortalite ve PTE rekürrensini azaltabileceğini ancak kanama riskini artırdığını belirtilmiştir (165, 191). Kateter aracılı tromboliz gibi düşük doz ve lokalize seçeneklerin sistemik trombolize göre kanama riskini azaltabileceği meta-analizlerle gösterilmiştir (169-172).

Antikoagülan tedavinin ilk üç ayında ve üç aydan uzun süre tedavi alan hastalarda RIETE ve ACPP skorlamaları kanama riskini değerlendirmek için kullanılır. Çalışmamızda trombolitik tedavi uygulanan ve uygulanmayan iki grup karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0.61, p=0.21). Trombolitik tedavi sonrası hastalarımızın yarısında minör kanama izlenmiştir. Tam doz trombolitik uyguladığımız hastalarımızın birinde (% 33), yarı doz trombolitik uyguladığımız hastaların ikisinde (% 40) minör kanama izlenmiştir, majör kanama görülmemiştir. Başlangıç tedavisi DMAH olan hastalarda ise kanama izlenmemiştir. Bu sonuç hastalarımızda trombolitik uygulama kararında bu skorlamaların etkili olmadığını göstermektedir.

Çalışmamız tedavisi tartışmalı olan orta riskli pulmoner emboli hastalarına odaklanmıştır. Klinik skorlamaların, biyobelirteçlerin ve görüntüleme bulgularının incelenmesi ve trombolitik tedavi kararı üzerindeki yerinin aynı hasta grubunda değerlendirilmesi konuya bütüncül bir yaklaşım sağlamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; tek bir merkezde yürütülmesi ve hasta sayısının az olması anlamlı sonuç elde edilmesini ve sonuçlarımızın genellenebilirliğini kısıtlamış olabilir. Çalışmamızda hastaların aldığı tedavilere müdahale edilmemiştir. Trombolitik tedavi kararının randomize edilmemiş olması (klinik/etik olarak mümkün gözükmemektedir) ve klinisyenlerin

değerlendirmesine dayanması, gözlemsel bir çalışma olması nedeniyle kararları etkileyen tüm faktörlerin kontrol edilememesi önemli bir sınırlılık olarak kabul edilebilir. Bu çalışma bir üniversite hastanesi göğüs hastalıkları kliniğinin orta riskli pulmoner emboli hastalarına yaklaşımını da değerlendirmiştir.

Sonuç olarak bu çalışma orta riskli pulmoner emboli hastalarında trombolitik tedavi kararının klinik skorlamalardan ziyade sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren kardiyak biyobelirteçlerin ve hastanın kliniğinin klinisyenin değerlendirmesi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Klinik skorlamalar tanı koymada ve risk değerlendirmesinde faydalı olsa da trombolitik tedavi kararı verilirken hasta bazlı birçok faktörün birlikte değerlendirildiği kapsamlı bir yaklaşıma ihtiyaç olduğu görülmektedir. Gelecekte orta riskli pulmoner emboli hastalarında trombolitik tedavinin optimize edilmesi için daha fazla çalışma yapılması ve risk değerlendirmesi için daha fazla kriter içeren yeni skorlamalarının oluşturulması önemlidir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda 01.11.2022-31.12.2024 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne yatışı olan ve orta riskli pulmoner emboli olarak değerlendirilen toplam 43 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 10 tanesine (%23,3) trombolitik tedavi, 33 tanesine (%76,7) antikoagülan tedavi uygulanmıştır. Hastaların klinik skorlamaları, laboratuvar parametreleri ve görüntüleme bulguları trombolitik tedavi uygulanan ve uygulanmayan hastalarda incelenerek trombolitik tedavi kararı verilmesindeki etkisi karşılaştırılmıştır. Çalışmamıza göre ortaya çıkan sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

1. Hastalarımızda ileri yaş hakimiyeti mevcut olup ortalama yaş 65 ± 15'tir.
2. Başvuru sırasındaki en sık semptom dispne, en sık saptanan fizik muayene bulgusu takipnedir.
3. En sık görülen risk faktörleri ileri yaştan sonra malignite ve diyabet olarak saptanmıştır.
4. BTPA'da en sık santral ve bilateral yerleşimli trombüse bağlı dolum defekti görülmüştür. Akciğer grafisinde en sık görülen bulgu plevral sıvıdır.
5. EKG'de en sık sinüs ritmi izlenmiştir.
6. Başlangıç tedavisinde sekiz hastaya sistemik trombolitik, iki tanesine katater aracılı trombolitik uygulanmıştır.
7. İdame tedavide en çok DMAH verilmiştir (hastaların çoğunda malignite tanısı olduğu için).
8. Sistemik trombolitik alan hastaların üçüne tam doz, beşine yarı doz trombolitik uygulanmıştır.

9. Trombolitik uygulanan ve uygulanmayan grupta klinik skorlamaların hiçbiri için anlamlı fark izlenmemiştir.
10. Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda uygulanmayan hastalara göre troponin I değeri anlamlı yüksek bulunmuş, fibrinojen değeri ise anlamlı düşük bulunmuştur. Diğer laboratuvar parametlerinde anlamlı fark izlenmemiştir.
11. Trombolitik tedavi uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre EKO bulgularında anlamlı fark bulunmamıştır.
12. Kanama riskini değerlendiren RIETE ve ACCP skorları için iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

ÖZET

Orta riskli (submasif) pulmoner emboli, akut pulmoner embolinin tedavi seçiminde tartışmalı grubu oluşturmaktadır. Orta riskli grubu oluşturan hastaların hemodinamisi stabildir. Sağ ventrikül yetmezlik bulguları ve/veya kardiyak biyobelirteç yüksekliğinin varlığına göre orta-düşük ve orta-yüksek risk grubu olarak ayrılmaktadır. Orta yüksek risk grubundaki hastalar masif emboli tablosuna ilerleyebileceğinden yakın hemodinami takibi yapılması gerekir. Hemodinaminin bozulması durumunda bu hastalara reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır. Normotansif seyreden fakat klinik stabil olmayan hastalar da reperfüzyon tedavisi için değerlendirilmektedir.

Çalışmamıza Kasım 2022-Aralık 2024 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastenesi Göğüs Hastalıkları kliniğine yatmış olan ve orta riskli pulmoner emboli tanısı alan 43 hasta dahil edilmiş ve prospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların 35'i (%81,4) orta-yüksek riskli, sekizi (%18,6) orta-düşük riskli pulmoner emboli hastasıydı. Hastalarımızın 10'una (%23,3) trombolitik tedavi uygulanmıştır. Üç hastaya tam doz, beş hastaya yarı doz, iki hastaya katater aracılı trombolitik tedavi uygulanmıştır.

Trombolitik uygulanan hastalarda tanı olasılığını ve mortalite riskini değerlendiren Wells, basitleştirilmiş Wells, modifiye Geneva, basitleştirilmiş Geneva, Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi, basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi ve Bova skorları trombolitik uygulanmayan hastalarla karşılaştırıldı, istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Laboratuvar parametrelerinden troponin I ve fibrinojen değerlerinde iki grup arasında anlamlı

fark izlendi ($p<0.05$). Kanama riskini değerlendiren skorlamalar için anlamlı fark bulunmadı ($p<0.05$).

Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında klinik skorlamalar tanı aşamasında faydalı olsa da tedavi üzerine etkinliği bilinmemektedir, bu konuda daha fazla ve kapsamlı çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: klinik skorlamalar, orta riskli pulmoner emboli, risk değerlendirmesi, submasif emboli, trombolitik tedavi

EVALUATION OF THE EFFECT OF CLINICAL SCORING SYSTEMS ON THROMBOLYTIC TREATMENT DECISION IN INTERMEDIATE-RISK PULMONARY EMBOLISM PATIENTS

SUMMARY

Submassive pulmonary embolism constitutes a controversial group in the treatment selection of acute pulmonary embolism. Patients in the intermediate-risk group are hemodynamically stable. They are categorized into intermediate-low and intermediate-high risk groups based on the presence of right ventricular dysfunction findings and/or elevated cardiac biomarkers. Patients in the intermediate-high risk group require close hemodynamic monitoring as they may progress to massive pulmonary embolism. If hemodynamic deterioration occurs, these patients should receive reperfusion therapy. Normotensive but clinically unstable patients are also considered for reperfusion therapy.

Our study included 43 patients diagnosed with intermediate-risk pulmonary embolism who were admitted to the Chest Diseases clinic of Trakya University Faculty of Medicine Hospital between November 2022 and December 2024, and they were evaluated prospectively.

Of the patients included in the study, 35 (81.4%) had intermediate-high risk pulmonary embolism, and eight (18.6%) had intermediate-low risk pulmonary embolism. Ten of our patients (23.3%) received thrombolytic therapy. Three patients received full-dose, five patients received half-dose, and two patients received catheter-directed thrombolytic therapy.

In patients who received thrombolytic therapy, the Wells, simplified Wells, modified Geneva, simplified Geneva, Pulmonary Embolism Severity Index, simple Pulmonary

Embolism Severity Index, and Bova scores, which evaluate diagnostic probability and mortality risk, were compared with patients who did not receive thrombolytic therapy. No statistically significant difference was found ($p>0.05$). Among laboratory parameters, a significant difference was observed between the two groups for troponin I and fibrinogen values ($p<0.05$). No significant difference was found for the scores, which evaluate bleeding risk ($p>0.05$).

Based on the results of our study, while clinical scoring systems are useful at the diagnostic stage, their effectiveness on treatment is unknown, and more comprehensive studies are needed in this regard.

Keywords: clinical scoring systems, intermediate risk pulmonary embolism, risk stratification, submassive pulmonary embolism, thrombolytic therapy

KAYNAKLAR

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603.

2. Girard P, Decousus M, Laporte S, Buchmuller A, Hervé P, Lamer C, et al. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and during anticoagulant therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(6):1033-7.

3. Kistner RL, Ball JJ, Nordyke RA, Freeman GC. Incidence of pulmonary embolism in the course of thrombophlebitis of the lower extremities. Am J Surg. 1972;124(2):169-76.

4. Moser KM, LeMoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? Ann Intern Med. 1981;94(4 pt 1):439-44.

5. Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. N Engl J Med. 1994;331(24):1630-41.

6. van Langevelde K, Srámek A, Vincken PW, van Rooden JK, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. Haematologica. 2013;98(2):309-15.

7. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation. 2003;107(23 Suppl 1):I4-8.

8. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(11):2363-71.

9. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, 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 (ESC). Eur Heart J. 2008;29(18):2276-315.

10. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just Hr. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Heart. 1997;77:346 - 9.

11. Piazza G, Goldhaber SZ. Management of submassive pulmonary embolism. Circulation. 2010;122(11):1124-9.

12. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012;366(14):1287-97.

13. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet. 1999;353(9162):1386-9.

14. 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(15):1777-81.

15. Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. Semin Thromb Hemost. 2013;39(4):452-8.

16. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. J Am Coll Cardiol. 1997;30(5):1165-71.

17. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. Circ Res. 2016;118(9):1340-7.

18. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Münzel T, Konstantinides SV, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. Eur Heart J. 2020;41(4):522-9.

19. de Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Jiménez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. Eur Respir J. 2014;44(4):942-50.

20. Dentali F, Ageno W, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Bonzini M. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. Thromb Haemost. 2016;115(2):399-405.

21. Lehnert P, Lange T, Møller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality. Thromb Haemost. 2018;118(3):539-46.

22. Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. Journal of the American College of Cardiology. 2016;67(2):162-70.

23. Agarwal S, Clark D, 3rd, Sud K, Jaber WA, Cho L, Menon V. Gender Disparities in Outcomes and Resource Utilization for Acute Pulmonary Embolism Hospitalizations in the United States. Am J Cardiol. 2015;116(8):1270-6.

24. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med. 2006;144(3):157-64.

25. Jiménez D, Bikdeli B, Barrios D, Morillo R, Nieto R, Guerassimova I, et al. Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. Eur Respir J. 2018;51(5).

26. Ageno W, Haas S, Weitz JI, Goldhaber SZ, Turpie AGG, Goto S, et al. Characteristics and Management of Patients with Venous Thromboembolism: The GARFIELD-VTE Registry. Thromb Haemost. 2019;119(2):319-27.

27. Barco S, Schmidtmann I, Ageno W, Bauersachs RM, Becattini C, Bernardi E, et al. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. Eur Heart J. 2020;41(4):509-18.

28. Golemi I, Cote L, Iftikhar O, Brenner B, Tafur A, Bikdeli B, et al. Incidence of major adverse cardiovascular events among patients with provoked and unprovoked venous thromboembolism: Findings from the Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica Registry. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2020;8(3):353-9.e1.

29. Lopez-reyes R, Nauffal D, Ballester M, Martín-Antorán JM, de Sousa MS, Riera-Mestre A, et al. Venous thromboembolism in patients immobilised at home. European Respiratory Journal. 2015;45:1728 - 31.

30. Goldhaber SZ, Eriksson H, Kakkar A, Schellong S, Feuring M, Fraessdorf M, et al. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. Vasc Med. 2016;21(6):506-14.

31. Monreal M, Campo RD, Papadakis E. Thrombophilia and venous thromboembolism: RIETE experience. Best Pract Res Clin Haematol. 2012;25(3):285-94.

32. Weingarz L, Schwonberg J, Schindewolf M, Hecking C, Wolf Z, Erbe M, et al. Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: results from the MAISTHRO registry. Br J Haematol. 2013;163(5):655-65.

33. Moser KM. Venous thromboembolism. Am Rev Respir Dis. 1990;141(1):235-49.

34. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. Am J Cardiol. 1971;28(3):288-94.

35. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. Cardiovasc Res. 2000;48(1):23-33.

36. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. J Am Coll Cardiol. 2008;51(7):750-7.

37. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. Heart. 2011;97(6):473-8.

38. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. Circulation. 2011;124(24):2716-24.

39. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. American journal of respiratory and critical care medicine. 2008;177 9:1018-25.

40. Nakos G, Kitsiouli EI, Lekka ME. Bronchoalveolar lavage alterations in pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(5 Pt 1):1504-10.

41. Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism. J Thromb Haemost. 2017;15(7):1251-61.

42. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Best Pract Res Clin Haematol. 2012;25(3):243-51.

43. Tzoran I, Saharov G, Brenner B, Delsart D, Román P, Visoná A, et al. Silent pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis in the lower limbs. J Thromb Haemost. 2012;10(4):564-71.

44. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, et al. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(9):983-91.

45. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). J Am Coll Cardiol. 2011;57(6):700-6.

46. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(3):864-71.

47. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med. 1998;129(12):997-1005.

48. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. Chest. 1997;112(4):974-9.

49. Sawant SP, Banumathy S, Daddi A, Dhir AA. Pulmonary embolism in cancer patients. Indian J Cancer. 2012;49(1):119-24.

50. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(6):2105-8.

51. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. Chest. 1996;109(1):78-81.

52. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. Chest. 2000;118(1):33-8.

53. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. Acad Emerg Med. 2015;22(10):1127-37.

54. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost. 2000;83(3):416-20.

55. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. Arch Intern Med. 2008;168(19):2131-6.

56. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2008;99(1):229-34.

57. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. Ann Intern Med. 2011;154(11):709-18.

58. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, Büller HR, Wells PS, Perrier A, et al. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2009;101(1):197-200.

59. Türk toraks derneği pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşı raporu 2021. [internet] Türk Toraks Derneği 2021 (Erişim Tarihi: 31.01.2021) https://toraks.org.tr/site/community/library/gBkQrJRReWp5OPm4

60. Duplyakov DV, Kurakina EA, Pavlova TV, Khokhlunov SM, Surkova EA. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2015;4:353 - 8.

61. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. Chest. 1991;100(3):598-603.

62. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. Am J Med. 2003;115(3):203-8.

63. Co I, Eilbert W, Chiganos T. New Electrocardiographic Changes in Patients Diagnosed with Pulmonary Embolism. J Emerg Med. 2017;52(3):280-5.

64. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. Ann Intern Med. 2004;140(8):589-602.

65. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, Gregorio MAd, Lobo JL, Otero R, et al. [Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism]. Archivos de bronconeumologia. 2004;40 12:580-94.

66. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. Arch Intern Med. 2002;162(7):747-56.

67. 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(4):715-9.

68. 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(6):1365-70.

69. 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;115(1):150-2.

70. 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(17):1760-8.

71. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. Am J Med. 2004;116(5):291-9.

72. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. Ann Intern Med. 2001;135(2):98-107.

73. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. Am J Med. 2000;109(5):357-61.

74. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. Jama. 2014;311(11):1117-24.

75. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bemmel T, van Es J, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. Lancet. 2017;390(10091):289-97.

76. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. Jama. 2006;295(2):172-9.

77. van Es N, van der Hulle T, van Es J, den Exter PL, Douma RA, Goekoop RJ, et al. Wells Rule and d-Dimer Testing to Rule Out Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. Ann Intern Med. 2016;165(4):253-61.

78. Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Afilalo M, Hirsch A, et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability. N Engl J Med. 2019;381(22):2125-34.

79. van der Pol LM, van der Hulle T, Cheung YW, Mairuhu ATA, Schaar CG, Faber LM, et al. No added value of the age-adjusted D-dimer cut-off to the YEARS algorithm in patients with suspected pulmonary embolism. J Thromb Haemost. 2017;15(12):2317-24.

80. Kabrhel C, Van Hylckama Vlieg A, Muzikanski A, Singer A, Fermann GJ, Francis S, et al. Multicenter Evaluation of the YEARS Criteria in Emergency Department Patients Evaluated for Pulmonary Embolism. Acad Emerg Med. 2018;25(9):987-94.

81. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. Radiology. 2003;227(2):455-60.

82. 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(3):629-36.

83. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. J Thromb Haemost. 2010;8(8):1716-22.

84. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. N Engl J Med. 2006;354(22):2317-27.

85. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. Jama. 2004;291(19):2328-34.

86. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). Am J Respir Crit Care Med. 1996;154(5):1387-93.

87. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009;36(3):505-21.

88. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. Radiology. 2008;246(3):941-6.

89. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, Lindqvist A, Le Roux PY, Alatri A, et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46(12):2429-51.

90. Parker JA, Coleman RE, Grady E, Royal HD, Siegel BA, Stabin MG, et al. SNM practice guideline for lung scintigraphy 4.0. J Nucl Med Technol. 2012;40(1):57-65.

91. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). Jama. 1990;263(20):2753-9.

92. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. J Am Coll Cardiol. 2016;67(8):976-90.

93. Koukouraki SI, Hatzidakis AA, Mitrouska I, Stathaki MI, Perisinakis K. Does lung perfusion scintigraphy continue to have a role in the clinical management of patients suspected of pulmonary embolism in the CT pulmonary angiography era? Ann Nucl Med. 2018;32(10):709-14.

94. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. BMC Med Imaging. 2005;5:6.

95. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. Annals of internal medicine. 1998;128 3:243; author reply 4-5.

96. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Ann Intern Med. 1998;129(12):1044-9.

97. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. Thromb Haemost. 2006;95(6):963-6.

98. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. Bmj. 1998;316(7124):17-20.

99. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2008;371(9621):1343-52.

100. Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. J Thromb Haemost. 2016;14(9):1765-72.

101. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. Bmj. 2005;331(7511):259.

102. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. Circulation. 2000;101(24):2817-22.

103. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. Am J Emerg Med. 2003;21(3):180-3.

104. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. Chest. 2008;133(2):358-62.

105. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzyński M, Kurnicka K, et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7(6):553-60.

106. Lobo JL, Holley A, Tapson V, Moores L, Oribe M, Barrón M, et al. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. J Thromb Haemost. 2014;12(7):1020-7.

107. Fields JM, Davis J, Girson L, Au A, Potts J, Morgan CJ, et al. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Soc Echocardiogr. 2017;30(7):714-23.e4.

108. Mansencal N, Attias D, Caille V, Desperramons J, Guiader J, El Hajjam M, et al. Computed tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. Eur Radiol. 2011;21(2):240-5.

109. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. Radiology. 1999;210(3):689-91.

110. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barré O, Bruckert F, Joseph T, et al. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. Radiology. 2000;217(2):447-55.

111. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. Heart Lung. 2015;44(4):327-34.

112. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. Circulation. 2007;116(4):427-33.

113. Kaeberich A, Seeber V, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuß G, et al. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. Eur Respir J. 2015;45(5):1323-31.

114. Boscheri A, Wunderlich C, Langer M, Schoen S, Wiedemann B, Stolte D, et al. Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. Am Heart J. 2010;160(2):294-300.

115. 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(2):224-9.

116. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Shetty A, Kabak B, Hosur S. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: A meta-analysis. J Crit Care. 2015;30(5):1151.e1-7.

117. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. Circulation. 2003;107(20):2545-7.

118. Kiely DG, Kennedy N, Pirzada OM, Batchelor SA, Struthers AD, Lipworth BJ. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. Respiratory medicine. 2005;99 10:1286-91.

119. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. Intensive Care Med. 2008;34(12):2147-56.

120. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. J Thromb Haemost. 2010;8(6):1235-41.

121. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuß G, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. Eur Respir J. 2014;43(6):1669-77.

122. Sekhri V, Mehta N, Rawat N, Lehrman SG, Aronow WS. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. Arch Med Sci. 2012;8(6):957-69.

123. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. Am J Med. 2012;125(5):465-70.

124. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. Circulation. 2008;117(13):1711-6.

125. Jimenez D, Lobo JL, Fernandez-Golfin C, Portillo AK, Nieto R, Lankeit M, et al. Effectiveness of prognosticating pulmonary embolism using the ESC algorithm and the Bova score. Thromb Haemost. 2016;115(4):827-34.

126. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2008;100(5):943-8.

127. 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(8):1041-6.

128. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2016;6(4):e010324.

129. Kohn CG, Mearns ES, Parker MW, Hernandez AV, Coleman CI. Prognostic accuracy of clinical prediction rules for early post-pulmonary embolism all-cause mortality: a bivariate meta-analysis. Chest. 2015;147(4):1043-62.

130. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. Arch Intern Med. 2010;170(15):1383-9.

131. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. J Thromb Haemost. 2011;9(10):2115-7.

132. Sam A, Sánchez D, Gómez V, Wagner C, Kopecna D, Zamarro C, et al. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. Eur Respir J. 2011;37(4):762-6.

133. Nobre C, Thomas B. Fibrinolysis for intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med. 2014;371(6):580.

134. Freund Y, Cachanado M, Aubry A, Orsini C, Raynal PA, Féral-Pierssens AL, et al. Effect of the Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria on Subsequent Thromboembolic Events Among Low-Risk Emergency Department Patients: The PROPER Randomized Clinical Trial. Jama. 2018;319(6):559-66.

135. Singh B, Mommer SK, Erwin PJ, Mascarenhas SS, Parsaik AK. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) in pulmonary embolism--revisited: a systematic review and meta-analysis. Emerg Med J. 2013;30(9):701-6.

136. 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. 2004;44(5):490-502.

137. Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, Büller HR, Cate HT, Hoes AW, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. Bmj. 2012;345:e6564.

138. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. J Thromb Haemost. 2007;5(2):296-304.

139. 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(1):92-7.

140. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med. 2006;144(3):165-71.

141. 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(11):812-21.

142. Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, Rosset A, Turck N, Sanchez JC, et al. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. Thromb Res. 2008;121(5):617-24.

143. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. Chest. 2002;121(3):877-905.

144. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: risk assessment and management. Eur Heart J. 2012;33(24):3014-22.

145. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blümel L, Just H. Patent Foramen Ovale Is an Important Predictor of Adverse Outcome in Patients With Major Pulmonary Embolism. Circulation. 1998;97(19):1946-51.

146. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. Eur J Emerg Med. 2017;24(3):230-2.

147. Lacroix G, Pons F, D'Aranda E, Legodec J, Romanat PE, Goutorbe P. High-flow oxygen, a therapeutic bridge while awaiting thrombolysis in pulmonary embolism? Am J Emerg Med. 2013;31(2):463.e1-2.

148. 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):540-4.

149. Banerjee T, Mora JC. The management of pulmonary embolism. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2020.

150. Ucar EY. Update on Thrombolytic Therapy in Acute Pulmonary Thromboembolism. Eurasian J Med. 2019;51(2):186-90.

151. Truhlář A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GE, Alfonzo A, Bierens JJ, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. Resuscitation. 2015;95:148-201.

152. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. Ann Pharmacother. 2010;44(6):994-1002.

153. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuünemann HJ. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):7s-47s.

154. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. Chest. 2001;119(1 Suppl):64s-94s.

155. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Weg JG, Morris TA, Samama M, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest. 1998;114(5 Suppl):561s-78s.

156. Kayaalp SO. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. Kayaalp SO (editör). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı. Ankara.: Hacettepe-Taş; 2000. 584-617 p.

157. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018;39(16):1330-93.

158. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet. 1993;341(8844):507-11.

159. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. J Am Coll Cardiol. 1992;20(3):520-6.

160. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. J Thromb Haemost. 2014;12(4):459-68.

161. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. Thromb Res. 2010;125(3):e82-6.

162. 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):184-8.

163. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2015;36(10):605-14.

164. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med. 2014;370(15):1402-11.

165. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. Jama. 2014;311(23):2414-21.

166. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):454s-545s.

167. Jerjes-Sanchez C, Ramírez-Rivera A, de Lourdes García M, 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(3):227-9.

168. Zhang Z, Zhai ZG, Liang LR, Liu FF, Yang YH, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2014;133(3):357-63.

169. Tafur AJ, Shamoun FE, Patel SI, Tafur D, Donna F, Murad MH. Catheter-Directed Treatment of Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Modern Literature. Clin Appl Thromb Hemost. 2017;23(7):821-9.

170. Kaymaz C, Akbal OY, Tanboga IH, Hakgor A, Yilmaz F, Ozturk S, et al. Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis in High-Risk and Intermediate-High-Risk Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. Curr Vasc Pharmacol. 2018;16(2):179-89.

171. Bajaj NS, Kalra R, Arora P, Ather S, Guichard JL, Lancaster WJ, et al. Catheter-directed treatment for acute pulmonary embolism: Systematic review and single-arm meta-analyses. Int J Cardiol. 2016;225:128-39.

172. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. Circulation. 2014;129(4):479-86.

173. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014;35(43):3033-69, 69a-69k.

174. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e419S-e96S.

175. He C, Von Segesser LK, Kappetein PA, Mestres CA, Smith JA, Choong CK. Acute pulmonary embolectomy. Eur J Cardiothorac Surg. 2013;43(6):1087-95.

176. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. Chest. 2010;137(1):164-70.

177. Mathew TC, Ramsaran EK, Aragam JR. Impending paradoxic embolism in acute pulmonary embolism: diagnosis by transesophageal echocardiography and treatment by emergent surgery. Am Heart J. 1995;129(4):826-7.

178. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. Arch Intern Med. 2010;170(19):1710-6.

179. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. Bmj. 2011;342:d3036.

180. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. Lancet. 2010;376(9757):2032-9.

181. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost. 2008;100(1):26-31.

182. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. Am J Med. 2006;119(1):60-8.

183. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. Cancer. 2007;110(10):2339-46.

184. Johnson MJ, Sproule MW, Paul J. The prevalence and associated variables of deep venous thrombosis in patients with advanced cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1999;11(2):105-10.

185. Gkana A, Papadopoulou A, Mermiri M, Beltsios E, Chatzis D, Malli F, et al. Contemporary Biomarkers in Pulmonary Embolism Diagnosis: Moving beyond D-Dimers. J Pers Med. 2022;12(10).

186. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). Am J Cardiol. 2013;111(2):273-7.

187. W HI, Al-Shokri SD, Hussein MS, Abu Afifeh LM, Karuppasamy G, Parambil JV, et al. Clinical, Radiological, and Outcome Characteristics of Acute Pulmonary Embolism: A 5-year Experience from an Academic Tertiary Center. Qatar Med J. 2022;2022(1):1.

188. Canan Hasanoğlu H, Hezer H, Karalezli A, Argüder E, Kiliç H, Şentürk A, et al. Half-dose recombinant tissue plasminogen activator treatment in venous thromboembolism. J Investig Med. 2014;62(1):71-7.

189. Tümer M. Predictive Value of Wells, Geneva, Bova, and PESI Scores in Elderly Pulmonary Embolism Patients. Med Sci Monit. 2025;31:e947238.

190. Chen X, Shao X, Zhang Y, Zhang Z, Tao X, Zhai Z, et al. Assessment of the Bova score for risk stratification of acute normotensive pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2020;193:99-106.

191. Chen H, Ren C, Chen H. Thrombolysis versus anticoagulation for the initial treatment of moderate pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized controlled trials. Respir Care. 2014;59(12):1880-7.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2022/357	
	PROTOKOL ADI	Orta Risk Pulmoner Emboli Hastalarında Klinik Skorlamaların Trombolitik Tedavi Uygulama Kararı Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Dr. Öğr. Üyesi İlker YILMAM	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:22/22**	**Tarih:14.11.2022**	
	Fakültemiz Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi İlker YILMAM'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Cansın ERER'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOBAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	E	E H	(E) H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Burhan Can ÇANAKÇI Üye	Endotonti	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E (H)	(E) H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E (H)	(E) H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E (H)	(E) H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma