



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PULMONER EMBOLİ RİSKİNİ ÖNGÖRMEDE PADUA, WELLS VE
MODİFİYE GENEVA KLİNİK OLASILIK SKORLARININ
TANISAL DEĞERİ**

Dr. Hasan Veysel KESKİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:

DOÇ. DR. Neslihan ÖZÇELİK

RİZE-2022



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PULMONER EMBOLİ RİSKİNİ ÖNGÖRMEDE PADUA, WELS VE
MODİFİYE GENEVA KLİNİK OLASILIK SKORLARININ
TANISAL DEĞERİ**

Dr. Hasan Veysel KESKİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:

DOÇ. DR. Neslihan ÖZÇELİK

RİZE-2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eseri olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bilgi ve yorumlara kaynak gösterildiğini ve kullanılan kaynak listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışının olmadığını beyan ederim.

Dr. Hasan Veysel Keskin

Haziran 2022

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim süresince azmi, enerjisi ve çözüm odaklı yaklaşımıyla beni motive eden, ilgi ve desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan minnettar olduğum ve her zaman yanımda olacağını bildiğim değerli tez danışmanım Doç. Dr. Neslihan ÖZÇELİK'e

İyi bir hekim ve bilim insanı olmak için yolumuza ışık tutan, bilgi birikimi ve tecrübeleri ile yol gösteren, şefkatli yaklaşımlarıyla kliniğimizi bizler için adeta bir yuva haline getiren kıymetli hocalarım; başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ünal ŞAHİN olmak üzere, Prof. Dr. Aziz GÜMÜŞ'e, Doç. Dr. Songül ÖZYURT'a, Doç. Dr. Dilek KARADOĞAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Bilge YILMAZ KARA'ya

Tez istatistiklerimin yapılmasında büyük emeği olan, çalışmamın her aşamasında mesleki bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen Prof. Dr. Aziz GÜMÜŞ'e

Birlikte omuz omuza çalışmaktan memnuniyet duyduğum, güzel ve zor günleri paylaştığım, hatıralarımda hep güzel anılarla yer edinecek çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Hüseyin KOŞAK, Uzm. Dr. Semih ALTUNSOY, Uzm. Dr. Abdurrahman KOTAN, Uzm. Dr. Serdanur ÖZDEMİR, Dr. Derya TOPRAK, Dr. Muzaffer ŞENOL, Dr. Esin Bilgin KONYALIHATİPOĞLU, Dr. Neşe Merve GÜNER ZİRİH, Dr. İnci SELİMOĞLU, Dr. Kübra UYAR ER, Dr. Elvin KARAHACIOĞLU MADRAN, Dr. Hasan GÖKSUN, Dr. İsmail KAVAK, Enes AHMETOĞLU'na,

Ekibimizin vazgeçilmez parçaları olan hemşirelerimiz, sekreterlerimiz, uyku teknisyenlerimiz ve personelimize,

Sevgileri, emekleri ve fedakarlıkları ile beni bugünlere getiren, eğitimim için gereğinde kendilerinden ödün veren, maddi ve manevi desteklerini hayatımın her aşamasında yanımda hissettiğim annem Esmâ KESKİN, babam Nejmi KESKİN ve

biricik kardeşim Dt. Mine Keskin'e

Hayatımın her anında sevgisini ve desteğini yanımda hissettiğim, eşi ve meslektaş oluştuktan gurur duyduğum, varlığıyla bana güç veren hayat arkadaşım, çok sevdiğim eşim Dr. Ayşegöl HÜLAKÜ KESKİN'e ve varlığı en büyük yaşama sebebimiz olan hayatımıza girdiği günden beri neşe ve mutluluk kaynağımız canım oğlum Emir Görkem KESKİN'e

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMLE...

Dr. Hasan Veysel KESKİN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1 Tanım	1
2.2 Epidemiyoloji	1
2.3 Etiyopatogenez	2
2.4 Risk faktörleri	3
2.5 Klinik	7
2.6 Klinik Olasılık Skorlamaları	7
2.7 Tanı testleri	10
2.8 Risk Değerlendirmesi	16
2.9 Tanı Algoritmaları	20
2.10 Tedavi Yaklaşımı	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM	32
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	49
7. KAYNAKÇA	50
ETİK KURUL ONAYI	67

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. Trombofili taranması önerilen durumlar	3
Tablo 2. VTE genetik ve kazanılmış risk faktörleri	4
Tablo 3. VTE'ye neden olma şiddetine göre sınıflanmış risk faktörleri	4
Tablo 4. VTE'ye neden olma şiddetine göre sınıflanmış risk faktörleri	5
Tablo 5. VTE'de nöks gelişiminin risk faktörlerine göre iki yıllık kümülatif insidans oranları	6
Tablo 6. Pulmoner tromboembolizmde semptom ve klinik bulgular	8
Tablo 7. Wells skorum sistemi	9
Tablo 8. Modifiye Geneva skoruması	9
Tablo 9. Padua-VTE risk değerlendirme modeli	10
Tablo 10. PTE hastalarında görülebilen akciğer grafisi bulguları	12
Tablo 11. PTE hastalarında görülebilecek elektrokardiyografi bulguları	12
Tablo 12. Pulmoner tromboembolizmde hemodinamik instabilite tanımı	17
Tablo 13. Pulmoner emboli şiddeti ve erken mortalite risk sınıflandırması	17
Tablo 14. Stabil PTE hastalarında kullanılan prognostik faktörler	18
Tablo 15. Pulmoner embolizm şiddet indeksi ve sadeleştirilmiş formu	18
Tablo 16. Vücut ağırlığına göre standart heparin uygulaması	27
Tablo 17. Heparin tedavisi kontrendikasyonları	27
Tablo 18. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları	30
Tablo 19. Hastaların demografik verileri	35
Tablo 20. Hastaların fizik muayene ve laboratuvar verileri	37
Tablo 21. PTE grubunda hastanede ölüm gerçekleşen ve iyilik hali ile taburcu edilen hastaların bulguları	38
Tablo 22. PTE grubunda hastanede ölüm gerçekleşen ve iyilik hali ile taburcu edilen hastaların fizik muayene ve laboratuvar bulguları	39
Tablo 23. PTE grubu ve kontrol grubu hastalarda iki basamaklı Wells skorumasının karşılaştırılması	40
Tablo 24. PTE grubu ve kontrol grubu hastalarda iki basamaklı modifiye Geneva skorumasının karşılaştırılması	40
Tablo 25. PTE grubu ve kontrol grubu hastalarda iki basamaklı Padua skorumasının karşılaştırılması	41
Tablo 26. PTE tanısı alan olguların klinik olasılık gruplarına göre oranları	41
Tablo 27. Wells, modifiye Geneva ve Padua skorlarına göre PTE olası olmayan ve PTE olası hastalarda D-dimer değerinin karşılaştırılması	41
Tablo 28. Wells, modifiye Geneva ve Padua skorlarına göre PTE olası ve PTE olası olmayan hastaların PTE grubunda ve kontrol grubunda dağılımları	42

Tablo 29. Klinik olasılık skorlamalarının ROC eğrisine göre istatistiksel analizleri	43
Tablo 30. Klinik olasılık skorlamalarının duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD oranları	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa
Şekil 1. Masif PE'ye bağlı olarak EKO'da sağ atrium ve sağ ventrikülde belirgingenişleme. (Prof.Dr.Taner Gören'in arşivinden)	13
Şekil 2. Hemodinamisi stabil PTE kuşkulu hastalarda BTPA öncelikli tanı ve tedavi yaklaşımı	21
Şekil 3. Hemodinamisi stabil PTE kuşkulu hastalarda ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisi öncelikli tanı ve tedavi yaklaşımı	22
Şekil 4. Hemodinamisi bozulmuş PTE kuşkulu hastalarda tanı ve tedavi yaklaşımı	23
Şekil 5. Risk sınıflamasına göre önerilen tedavi stratejisi	24
Şekil 6. Yüksek riskli PTE'de (masif PTE) acil tedavi	25
Şekil 7. PTE grubunda ve kontrol grubunda başvuru şikayetleri	34
Şekil 8. PTE grubunda ve kontrol grubunda risk faktörlerinin dağılımı	36
Şekil 9. Klinik olasılık skorlamalarının ROC eğrileri	42

KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ

AKG	: Arter kan gazları
aPTZ	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BNP	: Brain natriüretik peptid
BTPA	: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi
cTnI	: Kardiyak troponin I
cTnT	: Kardiyak troponin
DVT	: Derin ven trombozu
DM	: Diabetes mellitus
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DOAK	: doğrudan etkili oral antikoagülanlar
EAA	: Eğri altında kalan alan
ECMO	: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu
EKO	: Ekokardiyografi
EKG	: Elektrokardiyogram
ESC	: European society of cardiology
GA	: Güven aralığı
H-FABP	: Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein
hsTnT	: Yüksek duyarlıklı troponin
HT	: Hipertansiyon
HİT	: Heparine bağlı immün trombositopeni
IMV	: İnvasiv mekanik ventilasyon
KDU	: Kompresyon doppler ultrasonografi
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KTEPH	: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
KVA	: K vitamini antagonistleri
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
NIMV	: Non invaziv mekanik ventilasyon
NPD	: Negatif prediktif değeri
NT-proBNP	: N-terminal probrain natriüretik peptid
PTE	: Pulmoner tromboemboli
PPD	: pozitif prediktif değeri
PAB	: Pulmoner Arter Basıncı
PESI	: (Pulmoner embolizm şiddet indeksi)
PFO	: patent foramen ovale
rt-PA	: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü
ROC	: Receiver Operating Characteristic
RV	: Sağ ventrikül
SH	: Standart heparin
SVO	: Serebrovasküler olay
sPESI	: Basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi
TÖE	: Transözofageal ekokardiyografi
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
USG	: Ultrasonografi
V/P	: Ventilasyon/Perfüzyon
VTE	: Venöz tromboembolizm

ÖZET

Giriş ve Amaç: Pulmoner tromboemboli (PTE) önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen mortalitesi ve morbiditesi yüksektir. Bu nedenle tanının geciktirilmeden konulması ve tedaviye en kısa sürede başlanması önemlidir. Bunun için, klinisyenlere yol gösterici olarak klinik olasılık skorlamaları kullanılmaktadır. En sık kullanılanları Wells ve modifiye Geneva skorlamalarıdır. Padua skoru ise, hastanede yatan hastalarda VTE riski açısından profilaksi başlanmasına karar vermek için kullanılan bir skorlama sistemidir. Çalışmamızda PTE şüphesiyle ileri tetkik yapılan hastalarda Padua, Wells ve modifiye Geneva skorlamalarının tanı değerini belirlemeyi ve birbirleriyle kıyaslamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Haziran 2019 ve Kasım 2021 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yürütüldü. Çalışmaya Göğüs Hastalıkları servisi, polikliniği ve hastanemiz acil servisinden tarafımıza konsülte edilen ve akut PTE ön tanısı ile araştırılan hastalar dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. PTE tanısı objektif olarak bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) bulguları ile doğrulanmış olgular "hasta grubu" olarak, PTE şüphesi ile tetkik edilen ancak PTE saptanmayan hastalar "kontrol grubu" olarak gruplandırıldı. Hastaların demografik özellikleri, başvuru anındaki şikayetleri, risk faktörleri, ek hastalıkları, başvuru anındaki vital bulguları, laboratuvar değerleri, kompresyon doppler ultrasonografi ve ekokardiyografi (EKO) bulguları kaydedildi. BTPA ile PTE pozitif ve negatif olarak değerlendirilen hastalara Wells ve modifiye Geneva orijinal versiyonları ve Padua klinik olasılık skorlamaları uygulandı. Wells ve modifiye Geneva klinik skorlamaları dikotomize (2 seviyeli; PTE olası ve PTE olası değil) olarak gruplandırıldı. Padua skorlaması ise dikotomize (2 seviyeli; düşük VTE riski ve yüksek VTE riski) olarak gruplandırıldı. Hastaların sPESI (basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi) değerleri hesaplandı. Hastalar 2019 European Society of Cardiology (ESC) akut pulmoner emboli klavuzu kullanılarak pulmoner emboli şiddeti ve erken mortalite risk sınıflamasına göre 'düşük', 'orta düşük', 'orta yüksek' ve 'yüksek' riskli olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 257 hasta dahil edildi. PTE tanısı konulan 140 hastanın 50'si (%35.7) erkek, 90'ı (%64.3) kadın idi. Kontrol grubundaki 117 hastanın ise 63'ü (%53.8) erkek, 54'ü (%46.2) kadın hastalardan oluşmaktaydı. PTE grubundaki hastaların yaş ortalaması 74 (19-99), kontrol grubunda ise 71 (19-97) idi. Bu çalışmada Wells, modifiye Geneva ve Padua skorlamalarının PTE için duyarlılıkları sırasıyla %60, %69 ve %47,

özgüllükleri ise sırasıyla %91, %48 ve %63 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değerler (PPD) sırasıyla %88, %61 ve %61, negatif prediktif değerler (NPD) ise %65, %57 ve %50 olarak hesaplandı. Eğri altında kalan alan (EAA) değerleri ise Wells için 0.811 (%95 güven aralığı 0.758-0.864), modifiye Geneva için 0.659 (0.593-0.725) ve Padua için 0.606 (%95 güven aralığı 0.537-0.674) olarak hesaplandı. Her üç skorlamanın da istatistiksel olarak anlamlı oldukları görüldü (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p=0.004$).

Sonuç: Çalışmamız sonucunda Padua skorlamanın PTE'yi öngörmeye anlamlı olduğu bulunmakla birlikte Wells skorlamanın diğer iki skorlamaya göre daha güvenilir ve etkin olduğu görülmüştür. Klinik olasılık skorlamalarının D-dimer ile kombine edilerek kullanıldıklarında etkinliklerinin arttığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner Tromboemboli, Padua skorlaması, Wells skorlaması, modifiye Geneva skorlaması.

ABSTRACT

Objective: Although pulmonary thromboembolism (PTE) is a preventable and treatable disease, it is a disease with high mortality and morbidity. Therefore, it is important to make the diagnosis without delay and to start the treatment as soon as possible. For this, clinical probability scores are used as a guide to clinicians. The most commonly used are the Wells and modified Geneva scores. The PADUA score, on the other hand, is a scoring system used to decide whether to initiate prophylaxis in terms of VTE risk in hospitalized patients. In our study, we aimed to determine the value of the Padua, Wells and modified Geneva scores and compare them with each other in patients who underwent further investigation with suspected PTE.

Materials and Methods: Our study was carried out between June 2019 and November 2021 at the Recep Tayyip Erdoğan University Medical Faculty Hospital Chest Diseases Clinic. The patients who were consulted by us from the Chest Diseases service, outpatient clinic and the emergency department of our hospital and investigated with the preliminary diagnosis of acute PTE were included in the study. The patients were divided into two groups. The patients whose diagnosis of PTE was confirmed objectively by computed tomography pulmonary angiography (CTPA) findings were grouped as the "patient group", and the patients who were examined for suspected PTE but not found to have PTE were grouped as the "control group". Demographic characteristics of the patients, complaints at the time of admission, risk factors, comorbidities, vital signs at the time of admission, laboratory values, compression Doppler ultrasonography and echocardiography (ECHO) findings were recorded. Wells and modified Geneva original versions and Padua clinical probability scorings were applied to patients who were evaluated as positive and negative for PTE by BTPA. The Wells and modified Geneva clinical scores were grouped as dichotomous (2 levels; PTE likely and PTE unlikely). Padua scoring was grouped as dichotomous (2 levels; low VTE risk and high VTE risk). The sPESI (simplified pulmonary embolism severity index) values of the patients were calculated. Using the 2019 European Society of Cardiology (ESC) acute pulmonary embolism guidelines, patients were classified as 'low', 'moderate-low', 'moderate-high' and 'high' risk according to pulmonary embolism severity and early mortality risk classification.

Findings: A total of 257 patients were included in our study. Of 140 patients diagnosed with PTE, 50 (35.7%) were male and 90 (64.3%) were female. Of the 117 patients in the control

group, 63 (53.8%) were male and 54 (46.2%) were female. The mean age of the patients in the PTE group was 74 (19-99) and 71 (19-97) in the control group. In this study, Sensitivities of Wells, modified Geneva, and Padua scores for PTE were 60%, 69%, and 47%, respectively, and specificities were 91%, 48%, and 63%, respectively. Positive predictive values (PPD) were calculated as 88%, 61% and 61%, respectively, and negative predictive values (NPD) were calculated as 65%, 57% and 50%, respectively. The area under the curve (AUC) values were calculated as 0.811 (95% confidence interval 0.758-0.864) for Wells, 0.659 (0.593-0.725) for the modified Geneva, and 0.606 (95% confidence interval 0.537-0.674) for Padua. All three scorings were found to be statistically significant ($p < 0.001$, $p < 0.001$ and $p = 0.004$, respectively).

Results: As a result of our study, although Padua scoring was found to be significant in predicting PTE, Wells scoring was found to be more reliable and effective than the other two scorings. It has been observed that the effectiveness of clinical probability scorings increases when they are used in combination with D-dimer.

Keywords: Pulmonary Thromboembolism, Padua scoring, Wells scoring, modified Geneva scoring.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pulmoner tromboemboli önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen mortalitesi ve morbiditesi yüksektir. Kardiyovasküler hastalıklar arasında miyokard infarktüsü (MI) ve serebrovasküler olaylardan (SVO) sonra mortalitesi en yüksek hastalıktır [1]. Spesifik bir semptom veya fizik muayene bulgusu olmaması tanısını güçleştirmektedir. Bu noktada tanı için ileri tetkik istenecek hastaları belirlemede hekimlere yardımcı olabilecek, ‘önce zarar verme’ ilkesi gereğince gereksiz tetkik istemini engelleyecek algoritmaların oluşturulma gereksinimi doğmuştur. Sonuç olarak klinik olasılığın tahmini için modifiye Geneva ve Wells skorları ve basitleştirilmiş formları oluşturulmuş ve klinik pratikte kullanılmaya başlanmıştır.

Padua skoru ise, hastanede yatan bir hastaya VTE gelişimi açısından profilaksi uygulanıp uygulanmamasına karar vermek için kullanılan bir skordur.

Çalışmamızda pulmoner emboli şüphesi ile ileri tetkik yapılan hastalarda, Padua, Wells ve modifiye Geneva klinik skorlarının pulmoner emboliyi öngörmede birbirlerine üstünlüklerini ve negatif yönlerini değerlendirerek etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Venöz tromboemboli (VTE) tanımı; derin ven trombozunu (DVT) ve en önemli komplikasyonu olan pulmoner tromboemboliyi birlikte tanımlar. PTE genellikle alt ekstremiteler derin venlerinden oluşan trombüslerin venöz kan akımıyla akciğer dolaşımına ulaşması ve burada pulmoner arter ve/veya dallarını tıkamasıyla oluşan bir hastalık olarak tanımlanabilir.

Trombüs dışında nadir olarak hava, yağ, yabancı maddeler, parazitler, neoplastik hücreler ve amnion sıvısının dolaşıma karışması da emboliyi oluşturabilir ve oluşan tablo nontrombotik pulmoner embolizm olarak adlandırılır [2].

2.2 Epidemiyoloji

Venöz tromboemboli ortalama yıllık insidansı 75-269/100 000 aralığında iken PE'nin ise 39- 115/100 000 aralığındadır [3-5]. Ortalama yaşam süresinin uzaması ile yaşlanan toplumlarda risk altındaki kişi sayısının artması ve günümüzde görüntüleme

yöntemlerinin daha yüksek duyarlılığa sahip olması sonucunda VTE insidansı giderek artmaktadır [6, 7].

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada yıllık VTE insidansı 239/100 000 olarak bulunmuş ve 80 yaş üzerindeki kişiler için 45-50 yaş altındaki kişilere oranla yaklaşık 8-10 kat arttığı görülmüştür [8].

Venöz tromboemboli insidansı ile cinsiyet ilişkisi yaşa göre değişkenlik göstermekte ve çeşitli çalışmalarda farklı rakamlar bildirilmekle birlikte genel popülasyonda cinsiyet farkı bildirilmemiştir. Premenepozal çağıdaki kadınlarda insidans oranları erkeklere göre biraz daha yüksekken, 45 yaşından sonra ise genellikle erkeklerde daha yüksektir [9-11].

Venöz tromboembolinin mevsimsel değişkenliği ile ilgili yapılan bir meta-analiz; kış aylarında VTE ve DVT insidansının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ve PTE mortalitesinin ilkbaharda diğer mevsimlere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir [12].

Venöz tromboemboli insidansı eskiye göre artmakla birlikte mortalitesi azalmaktadır [13-16]. Tedavi almayan veya tedavisi uygun süreye tamamlanmayan hastalarda mortalite riski yüksektir. Tedavi almayan veya tedavisi erken kesilen hastalarda mortalite sırasıyla %53 ve %3.3 olarak bulunmuştur [17]. PTE mortalitesi tedavi almamış hastalarda %25 civarında iken, tedavi alanlarda ise %2-8 olarak bulunmuştur [18]. Başka bir çalışma, 30 günlük ve 1 yıllık bir mortalite oranlarını sırasıyla %4 ve %13 olarak göstermiştir ve mortalitenin yaş ile birlikte arttığını bildirmiştir [19].

2.3 Etiyopatogenez

Rudolf Virchow tarafından 1856 yılında venöz dolaşımda trombüs oluşumuna neden olan temel etkenler; “1- Damar endotel hasarı, 2- Hiperkoagulabilite, 3- Venöz staz” olarak tanımlanmıştır [20]. VTE hastalarında %80'i geçen oranlarda Virchow Triadı'ndaki etkenlere yol açan kazanılmış ve/veya genetik risk faktörleri görülür. Genetik trombofili hastalarındaki trombotik olayların yüzde ellisi, kazanılmış bir risk faktörü (örneğin cerrahi, uzun süreli yatak istirahati, gebelik, oral kontraseptifler) ile birlikte görülmektedir. Bazı hastalarda birden fazla genetik trombofili durumu veya birden fazla kazanılmış trombofili durumu bir arada görülebilir ve bu hastalar daha yüksek risk altındadırlar [21].

Pulmoner tromboemboli vakalarının büyük çoğunluğu (%75) diz üstü derin bacak venlerinde gelişen trombüsten kaynaklanır. Trombüs üst ekstremit venlerinden, renal venlerden ve sağ kalpten de kaynaklanabilmektedir [22, 23]. PTE hastalarının %50'sinde

ultrasonografi ile derin ven trombozu gösterilememektedir [24]. Bu trombüsler pulmoner damar yatağında tıkanıklığa, sonrasında da hemodinamik anormalliklere neden olur. Ayrıca pulmoner vasküler direnci ve sağ ventrikül (RV) art yükünü artıran vazokonstriktör mediatörlerin salınımını teşvik ederler. Emboli yükü arttıkça RV art yükü artar, RV genişler ve sol ventrikül dolum yetersizliği gelişir. Kişinin kardiyopulmoner rezervine göre değişmekle birlikte eşik sınır aşıldığında kardiyak output gerçekleştirilemez ve hipotansiyon gelişir. RV basıncının aşırı yükselmesi, sol ventrikül dolum yetersizliği ve miyokard oksijenlenmesinde bozukluk sonucu kardiyak iskemi gelişir [23].

2.4 Risk faktörleri

Venöz tromboemboli için yaklaşık otuz genetik risk faktörü tanımlanmıştır [25, 26]. En sık görülen risk faktörleri, vakaların yaklaşık %50-60'ını oluşturan faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin gen mutasyonudur. Bunların dışında en sık görülen nedenler ise Protein S, protein C ve antitrombin III defektleri olarak sayılabilir [27-29]. Genetik faktörler PTE hastalarının sadece 5'te 1'inde görülür. Bu yüzden majör geçici risk faktörü (majör cerrahi, travma gibi) bulunan hastalarda trombofili taraması önerilmez. Trombofili araştırılması gereken durumlar Tablo 1'de belirtilmiştir [2, 30-32].

Tablo 1. Trombofili taranması önerilen durumlar

- <40 yaş görülen ve nedeni açıklanamayan, tekrarlayan VTE atakları olanlar,
- Ailesinde VTE veya trombofili öyküsü bulunup, ilk kez VTE gelişenler,
- Ailesinde VTE öyküsü saptananlar,
- Atipik yerleşimli (üst ekstremiteler, batin içi venler) tromboz gelişenler,
- Tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlar,
- Varfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlar,
- Nedeni açıklanamayan çok sayıda düşük yapanlar

Kazanılmış risk faktörleri ise provoke (geçirilmiş cerrahi, travma, immobilizasyon, hormon replasman tedavisi, aktif kanser) veya non provoke (yaş, obezite) olarak sayılabilir [33]. Kazanılmış ve genetik risk faktörleri Tablo 2'de gösterilmiştir [34].

Tablo 2. VTE genetik ve kazanılmış risk faktörleri

Kazanılmış Risk Faktörleri	Genetik Risk Faktörleri
- Alt ekstremité kırığı - Majör cerrahi (Pelvik, abdominal) - Şişmanlık - İleri yaş - Uzun süreli seyahat - Kalça veya diz replasmanı - Majör travma - Polisitemia vera - Kanser - Spinal kord yaralanması - İmmobilizasyon - Miyokard infarktüsü - Konjestif kalp yetmezliği - Kemoterapi - Oral kontraseptif kullanımı - Östrojen tedavisi - İnme - Gebelik/Lohusalık - Santral venöz kateter - Nefrotik sendrom	- Faktör V Leiden mutasyonu - Protrombin G20210A mutasyonu - Protein C eksikliği - Protein S eksikliği - Antitrombin III eksikliği - Faktör VII eksikliği - Hiperhomosisteinemi - Konjenital disfibrinojenemi - Antifosfolipid sendromu - Plazminojen eksikliği - Faktör VIII artışı - Faktör IX artışı

Tablo 3. VTE'ye neden olma şiddetine göre sınıflanmış risk faktörleri

Güçlü Risk Faktörleri	Orta Risk Faktörleri	Zayıf Risk Faktörleri
- Alt ekstremité fraktürü - Kalça veya diz protezi - Majör travma - Son 3 ay içinde miyokard infarktüsü - VTE öyküsü - Spinal kord yaralanması	- Otoimmün Hastalıkları - Artroskopik diz cerrahisi - Kan transfüzyonu - Santral venöz kateterler - İntravenöz kateterler - Kemoterapi - Konjestif Kalp Yetmezliği veya Solunum Yetmezliği - Eritropoezisi uyarıcı ajanlar - Hormon replasman tedavisi - İnvitro fertilizasyon - Oral Kontraseptif kullanımı - Postpartum dönem - Enfeksiyon (özellikle pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu ve HIV) - İnflamatuvar Barsak Hastalığı - Kanser - Paralitik inme - Yüzeyel ven trombozu - Trombofili	3 günden uzun yatak istirahati - Diabetes Mellitus - Hipertansiyon - Uzun süreli oturma nedeniyle hareketsizlik (seyahat gibi) - Artan yaş - Laparoskopik cerrahi - Obezite - Gebelik - Variköz ven

Genetik trombofili mevcut hastalarda ek olarak kazanılmış nedenlerin de olması VTE riskini ileri derecede artırmaktadır. Tek başına oral kontraseptif kullanımı ve faktör V Leiden mutasyonu varlığı VTE riskini sırasıyla 4 ve 7 kat artırmakta iken birlikte görüldüklerinde ise risk 35 kat artmaktadır (Tablo 4) [35].

Tablo 4. VTE'ye neden olma şiddetine göre sınıflanmış risk faktörleri

Durum/Risk Faktörleri	Risk Artış Oranı
Temel risk	1
Protrombin G20210A mutasyonu	2.8
Oral kontraseptifler	4
Faktör V Leiden mutasyonu (heterozigot)	7
Oral kontraseptifler ve heterozigot faktör V Leiden mutasyonu birlikteliği	35

Venöz tromboemboli postoperatif morbidite ve mortalitenin önlenabilir en sık nedenidir [36, 37]. Ancak ülkemizde yapılan bir çalışmada cerrahi hastalarının %60'ından fazlasında VTE riskinin yüksek saptanmasına rağmen, sadece %39-66'sına uygun primer tromboprofilaksi uygulandığı görülmüştür [38].

Aktif kanser VTE gelişme riskini beş ila yedi kat artırır ve prognoz normal popülasyona göre daha kötü seyreder [23]. Kanserli hastalar prokoagülan aktiviteye sahip maddelerin üretimi nedeniyle VTE gelişimi açısından yüksek risk taşır ve yaklaşık %15'inde VTE görülür. VTE özellikle yaşlı hastalarda, tanı anında ileri evre malignitesi (pankreas kanseri) ve miyeloproliferatif neoplazm tanısı olanlarda majör kanama ve ölüm gibi ciddi klinik sonuçlara neden olabilmektedir [39-43].

Semptomatik DVT olan hastaların yaklaşık %20'sinde bilinen aktif malignite vardır [44]. DVT genellikle alt ekstremité derin venlerinde görülmekle birlikte nadir olarak üst ekstremité venlerinde de görülebilmektedir. Üst ekstremité venlerinde DVT saptanan 512 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %45'inde santral venöz kateter, %38'inde ise kanser neden olarak saptanmıştır [45]. Danimarka'da yapılan bir çalışmada VTE ve kanser birlikteliği olan hastalar içerisinde kanser tanısını VTE geçirdiği dönemden önce alanların oranı %78 olarak bulunmuş. Bu hastalar içerisinde en sık görülen kanser türleri akciğer (%17), pankreas (%10), kolon ve rektum (%8), böbrek (%8), ve prostat (%7) olduğu görülmüştür [46]. Tanımlanabilen bir risk faktörü bulunamayan ve tekrarlayan idiyopatik

VTE vakalarında altta yatan tanı almamış kanser olasılığı normal popülasyona göre yüksektir [47].

Her türlü majör yaralanma trombus riskini artırır. Profilaksi almayan travma hastaları üzerine yapılan bir çalışmada hastaların %58'inde DVT saptanmıştır. Bu oran majör kafa yaralanması olan hastalarda % 54, pelvik fraktür hastalarında % 61, tibia fraktürü olan hastalarda % 77 ve femur fraktürü olan hastalarda % 80 olarak saptanmıştır [48].

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) gibi ek kardiyopulmoner hastalıklar VTE riskini artırmaktadır ve benzer klinik tablo (dispne, göğüs ağrısı ve artmış boyun venöz dolgunluk) nedeniyle tanıyı zorlaştırmaktadır [49, 50].

Dünya sağlık örgütünün bir sistematik analizinde gelişmiş ülkelerdeki anne ölümlerinin yaklaşık %13.8'i pulmoner emboliden kaynaklanmakta olduğu görülmüştür [51]. VTE riski gebelikte 5 kat ve postpartum ilk 3 ayda gebe olmayan kadınlara göre 60 kat artmıştır. En yüksek risk ise üçüncü trimesterde ve postpartum ilk 6 haftada görülmektedir. Genetik mutasyon olmayan kişilerle karşılaştırıldığında Faktör V Leiden taşıyıcılarında gebelikle ilişkili venöz tromboz riski 52 kat, Protrombin G20210A mutasyonunun taşıyıcılarında ise 31 kat artış gösterdiği saptanmıştır [52].

Hastaların ayaktan 8 yıl gözlemlendiği prospektif bir kohort çalışmasında, akut VTE sonrası nüks riski sırasıyla iki, beş ve sekiz yılda %18, %25 ve %30 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada nüks risklerinin hastaya özgü faktörlerle değiştiği gözlenmiştir. Bilinen risk faktörü olmayan veya kalıcı risk faktörleriyle (kanser) ilişkili olarak VTE geçiren hastalar, kalıcı risk faktörü olmayan (major cerrahi) vakalara göre daha yüksek nüks oranına sahiptir [53]. Prospektif bir kohort çalışmasında, bazı risk faktörlerine sekonder VTE nüksünün iki yıllık kümülatif insidans oranlarına etkisi Tablo 5'te gösterilmiştir [54].

Tablo 5. VTE'de nüks gelişiminin risk faktörlerine göre iki yıllık kümülatif insidans oranları

Risk Faktörleri	Oran
İlk VTE'den önceki altı hafta içinde ameliyat olan hastalar	0
Hamilelikle ilişkili VTE	0
Cerrahi olmayan risk faktörleri olan hastalar (oral kontraseptif kullanım, immobilizasyon)	8.8
Altta yatan neden bulunamayan VTE'li hastalar	19.4

2.5 Klinik

Semptom ve Bulgular

Pulmoner tromboemboli tanısı için ilk aşama hastalıktan şüphelenmektir. İmmobilizasyon, kanser öyküsü, travma ve major cerrahi geçirme öyküsü gibi risk faktörleri bulunan hastalarda ani gelişen nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, senkop veya presenkop gibi şikayetlerin varlığında PTE'den şüphelenilmesi gerekir. Özellikle nefes darlığı ve taşikardisi bulunan, akciğer grafisi normal olan ve mevcut durumunu açıklayacak başka bir hastalık bulunamayan hastalarda PTE'den kuşulanılmalıdır. Klinik semptom ve bulgular asemptomatik tablodan ani şok ve ölüme kadar değişen spektrumda kendini gösterebilmektedir. Bu değişkenlikte hastanın yaşı, kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervi, embolinin lokalizasyonu, infarktüs gelişip gelişmemesi, sayısı, tekrarlayıcı olup olmaması ve rezolüsyon hızı rol oynamaktadır [55].

Derin ven trombozu gelişen olguların yaklaşık yarısında klinik semptom ve bulgu saptanmaz. Yatan hastalarda bu oran %75'e kadar çıkabilir. Başlıca görülen semptom ve bulgular; genellikle baldırlarda kramp tarzında ağrı, hassasiyet, ağırlık hissi, renk değişikliği (mavi-kırmızı veya siyanotik), ısı artışı, şişlik ve gode bırakan ödem, bacakta çap artışı, popliteal bölgede ağrı, duyarlılık olması ve Homan's belirtisidir. Geçirilmiş operasyona sekonder gelişen DVT'de genellikle semptom gelişmez. Bu olgularda gelişecek PTE'nin ilk semptomu dispne olabilir [56]. PTE'de takipne ve ani gelişen dispne ile birlikte göğüs ağrısı (plöretik tarzda) hastaların %50'sinden fazlasında saptanır. Hemoptizi yakınması ise %10'dan daha az hastada görülür. PTE'de görülen semptom ve bulgular Tablo 6'da gösterilmiştir [23].

2.6 Klinik Olasılık Skorlamaları

Pulmoner tromboemboli tanısı koymak veya ekarte etmek için semptomlar, klinik bulgular ve laboratuvar tetkikleri yeterli olmamaktadır. Hastalarda semptom ve bulgulara ek olarak risk faktörleri de dikkate alınarak PTE riskini öngörmek; hem ileri tetkik yapılacak hastaların ayrımını sağlar hem de zaman kaybetmeden ampirik tedavi başlanmasına olanak sağlar. Bu sebeple klinisyenlerin işini kolaylaştırmak ve yol göstermek amacıyla klinik olasılık skorlamaları oluşturulmuştur. Bunlardan en çok bilineni ve en çok kullanılanları Wells (Kanada) skorlaması ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlamasıdır ve validasyonları yapılmış yöntemlerdir [57, 58] (Tablo 7, 8). Bu skorlama yöntemlerinin kullanım kolaylığı

sağlaması açısından basitleştirilmiş versiyonları da bulunur [59, 60]. Bu klinik skorama yöntemleri basitleştirilmiş versiyonları ile birlikte prospektif bir çalışmada incelenmiş, kendi aralarında karşılaştırılması ve D-dimer sonucu ile kombine edilerek performansları araştırılmış. Sonuç olarak PTE'yi benzer oranlarda dışladıkları gösterilmiştir ve basitleştirilmiş versiyonların da klinik uygulamada kullanılabileceği gösterilmiştir [61].

Pulmoner tromboemboli kuşkusu olan yüksek klinik olasılıklı olmayan, normotansif ve D-dimer testi negatif olan hastalar pulmoner tromboemboli dışlanarak tedavi verilmeden 3 ay izlendiğinde VTE insidansı %0.14 olduğu görülmüştür [62]. Bu klinik olasılık skorlamalarının iki kategori kullanılarak 'PTE olası' ve 'PTE olası değil' şeklinde oluşturulmuş dikotomize yöntemleri, hatırlanması ve klinik pratikte kullanımı açısından kolaylık sağlamaktadır.

Tablo 6. Pulmoner tromboembolizmde semptom ve klinik bulgular

Semptomlar	Klinik Bulgular
Sık görülenler (> %50) • Dispne • Ani gelişen dispne • Plöretik göğüs ağrısı	• Takipne (> 20/dakika) • Taşikardi (> 100/dakika) • Anksiyete • Ateş
Daha az sıklıkla görülenler (%16-49) • Öksürük • Baş dönmesi/presenkop • Senkop • Bacakta şişme, ağrı	• Bacakta şişme/hassasiyet • Göğüs duvarında hassasiyet • Sibilan ronküsler • Sağ ventrikül yetmezliği bulguları (örn. boyun venlerinde distansiyon, sağ ventriküler S₃)
Nadir görülenler (< %15) • Yavaş gelişen dispne • Ortopne • Hemoptizi • Anjina benzeri göğüs ağrısı • Palpitasyon • Wheezing • Çarpıntı	

Modifiye Geneva skorlaması daha objektif olduğu düşünülmele birlikte prospektif olarak sadece ayaktan başvuran hastalarda valide edilmiştir [63].

Tablo 7. Wells skarlama sistemi

Wells Skoru	Orijinal Versiyon		Basit Versiyon
DVT semptom ve bulguları		3	1
Alternatif tanı olasılığı düşük		3	1
Taşikardi(>100 atım/dk)		1.5	1
Son 4 hafta içinde immobilizasyon ya da cerrahi		1.5	1
Daha önce DVT veya Pulmoner emboli öyküsü		1.5	1
Hemoptizi		1	1
Kanser Varlığı		1	1
Klinik Olasılık	Puan	PTE Olasılığı (%)	Puan
Trikotomize skarlama (3 seviyeli)			
Düşük	<2	2-6	Yok
Orta	2-6	17-24	Yok
Yüksek	>6	54-78	Yok
Dikotomize skarlama (2 seviyeli)			
PTE olası değil	≤4	8-13	0-1
PTE olası	>4	37-56	≥2

Tablo 8. Modifiye Geneva skarlama

Modifiye Geneva Skoru	Orijinal Versiyon		Basit Versiyon
Daha önce DVT veya PTE öyküsü		3	1
>65 yaş		1	1
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktörü öyküsü		2	1
Hemoptizi		2	1
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı		3	1
Aktif kanser varlığı		2	1
Kalp hızı: 75-94 atım/dk		3	1
Kalp hızı: >95 atım/dk		5	2
Bacanın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik		4	1
Klinik Olasılık	Puan	PTE Olasılığı (%)	Puan
Trikotomize skarlama (3 seviyeli)			
Düşük	0-3	7-12	0-1
Orta	4-10	22-31	2-4
Yüksek	≥11	58-82	≥5
Dikotomize skarlama (2 seviyeli)			
PTE olası değil	0-5		0-2
PTE olası	≥6		≥3

Bir başka skorlama sistemi olan Padua skoru ise, hastanede yatan bir hastaya VTE açısından profilaksi uygulanıp uygulanmamasına karar vermek için kullanılan bir skorlama sistemidir. Hastanede yatmakta olan 1180 hasta ile yapılmış prospektif gözlemsel bir çalışmanın sonucunda geliştirilmiştir ve 11 risk faktöründen oluşmaktadır (Tablo 9). Toplam puanı 4 ve üzerinde olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Yüksek riskli hastalarda primer tromboprofilaksi uygulanması önerilmektedir. Bu çalışmada 1180 hastanın 711'i düşük riskli (<4 puan) bulunmuş ve primer tromboprofilaksi yapılmadan izlendiklerinde sadece ikisinde VTE geliştiği görülmüştür [64]. PTE tanısını öngörmede Padua skoru'nun değerini ölçmek için 1067 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada yüksek Padua skoru değerlerinin pozitif BTPA ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca 4 kestirim değerinin pozitif ve negatif BTPA arasında ayrım yapabildiği bulunmuştur [65].

Tablo 9. Padua-VTE risk değerlendirme modeli

VTE risk faktörü	Risk puanı
Aktif kanser ^a	3
Venöz tromboembolizm (VTE) öyküsü (yüzeyel ven trombozu hariç)	3
İmmobilizasyon ^b	3
Bilinen trombofilik hastalık ^c	3
Yeni (son 1 ay içinde) travma ve/veya operasyon	2
İleri yaş (> 70 yaş)	1
Kalp ve/veya solunum yetersizliği	1
Akut miyokard infarktüsü/iskemik inme	1
Akut enfeksiyon ve/veya romatizmal hastalık	1
Obezite (vücut kitle indeksi > 30 kg/m ²)	1
Hormon replasman tedavisi	1
Dikotomize skorlama (2 seviyeli)	
Düşük VTE riski	< 4
Yüksek VTE riski	≥ 4

^a Lokal ya da uzak metastazı olan ve/veya son 6 ay içinde kemo/radyoterapi görmekte olan hasta.
^b En az 3 gün süre ile tüm ihtiyaçlarını yatakta giderecek ya da gidereceği tahmin edilen hasta.
^c Antitrombin, protein C ya da S eksikliği, faktör V Leiden, G20210A protrombin mutasyonu, antifosfolipid sendromu.

2.7 Tanı testleri

Pulmoner tromboembolinin spesifik semptom ve bulgusunun olmaması, tanısının konulmasını zorlaştırmaktadır. Akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), tam kan sayımı, biyokimya tetkikleri ve arter kan gazları (AKG) tanının kesinleştirilmesi için yeterli olmayıp klinik değerlendirme ve diğer nedenlerin dışlanması açısından fayda sağlamaktadır.

Arteriyel Kan Gazı

Akut PTE tanılı hastalarda arteriyel hipoksemi (%74) ve solunumsal alkaloz (%41) sık görülür. Fakat akciğer ödemi, pnömoni, gebelik ve sepsiste de solunumsal alkaloz görülebilmektedir. AKG PTE hastalarının %10-25'inde normal sonuçlanabilir. AKG prognozun değerlendirilmesinde ve tedavi cevabının izlenmesinde kullanılabilir. Tanı anında arteriyel oksijen satürasyonu $\geq$ %95 olan hastalarda mortalitenin daha düşük olduğu gösterilmiştir [66-68].

D-Dimer

D-dimer, trombüsün fibrinolitik sistem tarafından parçalanması sonucu oluşan bir fibrin yıkım ürünüdür. Akut trombozda D-dimer seviyesi yükselir. Kalitatif ve kantitatif yöntemlerle ölçülebilir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı daha yüksektir [66]. Duyarlılığının ve NPD'nin yüksek olması nedeniyle sadece klinik olasılığı düşük ve orta riskli olan vakalarda dışlama kriteri olarak kullanılır [61]. Klinik olasılık riski yüksek vakalarda D-dimer düşük dahi olsa PTE dışlanamaz. PTE dışında birçok durumda da (cerrahi operasyonlar, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, gebelik gibi) yükselebilir [69, 70]. Özgüllük yaş arttıkça düşer. Bu yüzden $\geq$ 50 yaş olgularda yaşa göre düzeltilmiş (yaş x 10 μ g/L) olarak kullanılması önerilmektedir [71].

Laktat

Laktat doku hipoksisini gösteren bir belirteçtir. Hücreler oksidatif fosforilasyon için yeterli oksijen bulamadığı durumlarda piruvatı laktata dönüştürerek ATP üretir. Hipoksemi ve hipoperfüzyon durumunda bu yolun aşırı kullanımı ile laktik asit üretimi artmaktadır. Pulmoner emboli, sepsis ve travma hastalarında laktat yüksekliği mortalite ile ilişkili bulunmuştur [72-74].

Troponin

Kardiyak troponin T ve cTnI kardiyak kaslara özgü enzimlerdir. Akut PTE'de pulmoner vasküler direnç artışı ile RV art yükü artar ve akut sağ kalp yetmezliği gelişir. Bunun sonucunda gelişen sağ ventrikül dilatasyonu ile oksijen gereksinimi artar. Sağ ventrikül kaslarında mikroinfarktüsler oluşur ve oluşan mikroinfarktüslerden troponinlerin salınımı artar. Serum troponin düzeyinin artması sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir [75] ve PTE'ye bağlı olarak arttıysa yaklaşık 40 saat içinde normale döner. Artmış troponin

düzeyleri prognozu göstermede yararlıdır ve erken mortalite riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur [66, 76, 77].

Akciğer Grafisi

Akciğer grafisinin normal olması PTE olasılığını ekarte ettirmez. PTE tanısı konulan hastaların yaklaşık dörtte birinin akciğer grafisi normaldir. Ayırıcı tanıda diğer nefes darlığı veya göğüs ağrısı nedenlerini dışlamak için faydalıdır. PTE hastalarında görülebilecek bulgular Tablo 10’da gösterilmiştir [66].

Tablo 10. PTE hastalarında görülebilen akciğer grafisi bulguları

• Çizgisel (subsegmental) atelektazi	• Ani damar kesilmesi
• Plevral sıvısı	• Sağ ventriküler belirginleşmesi
• Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)	• Lokal damarlanma azalışı- saydamlık artışı (Westermarck işareti)
• Diyafragma elevasyonu	
• Pulmoner arter genişlemesi	

Elektrokardiyografi

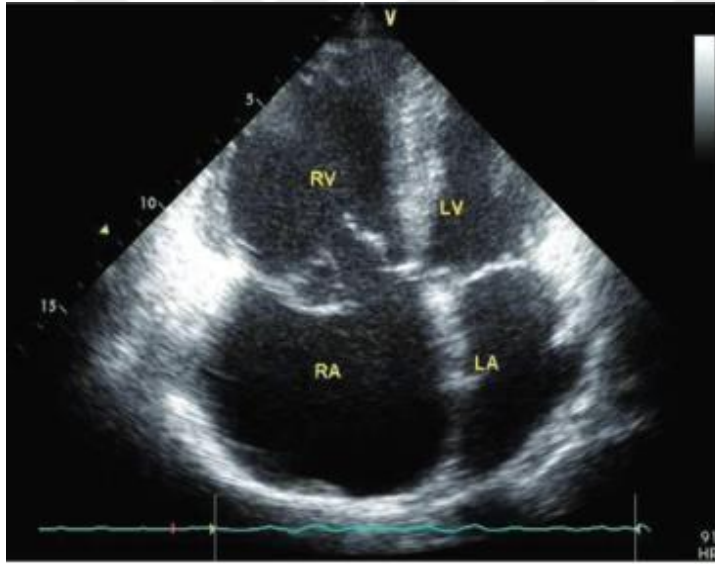
Pulmoner tromboemboli tanısı konulan hastaların yaklaşık %70’inde EKG bulgusu vardır fakat bunlar PTE’ye özgü değildirler. EKG daha çok kardiyak hastalıkların (miyokard infarktüsü, perikardit, koroner arter hastalığı gibi) ayırıcı tanısında faydalıdır. Masif olmayan PTE hastalarında EKG genellikle normaldir. En çok görülen EKG bulgusu sinüs taşikardisi olup PTE hastalarının %40’ında saptanır. Masif PTE hastalarında akut sağ ventrikül yüklenmesi ve iskemisine bağlı gelişen EKG bulguları; V1-V4’te T negatifliği, V1’de QR paterni, S1 Q3 T3 paterni ve inkomplet veya tam sağ dal bloğudur [66] (Tablo 11).

Tablo 11. PTE hastalarında görülebilecek elektrokardiyografi bulguları

• Sinüs taşikardisi	• Sağ ventrikül yüklenme bulguları:
• Atriyal aritmiler	- V1-V3 ya da V4’e kadar T negatifliği
• Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3)	- V5’te S dalgası, sağ dal bloğu
• DIII ve aVF’de Q dalgası	- V4-6’da ST çökmesi
• V1’de QR	• V1, aVR ve DIII’te ST yükselmesi
• Sağ aks sapması	

Ekokardiyografi

Akut PTE olgularının yaklaşık olarak %25-40'ında transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile sağ ventrikül aşırı yüklenmesi ve işlev bozukluğu saptanabilir. Sağ ventrikül genişlemesi, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, sağ ventrikülde orta veya ağır hipokinezi, sağ atriyumda mobil trombüs görülmesi, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale (PFO) PTE tanılı hastaların EKO'sunda görülebilecek bulgulardır [78] (Resim-1). Masif olmayan PTE de sağ ventrikül etkilenmeyebileceği için negatif bir EKO sonucu PTE'yi ekarte ettirmez. Bununla birlikte sağ ventrikül yüklenmesi ve işlev bozukluğu belirtileri akut PTE dışında kardiyak veya solunum yolu hastalıkları ile ilişkili olarak gelişebilir [79]. PTE olgularının %12-20'sinde görülebilen fakat PTE'ye daha spesifik EKO bulgularıda ("60/60" belirtisi ve McConnell işareti) tanımlanmıştır [80].



Şekil 1. Masif PE'ye bağlı olarak EKO'da sağ atrium ve sağ ventrikülde belirgin genişleme. (Prof.Dr.Taner Gören'in arşivinden)

Şok tablosu ile getirilen, masif PTE kuşkulu ancak hemodinamisi stabil olmadığı için BTPA çekilemeyen hastalar, ilk olarak EKO ile değerlendirilmelidir. EKO masif PTE ile karışabilen diğer yüksek riskli durumların (aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi) ayırıcı tanısının yapılmasına olanak sağlar.

Submasif PTE olgularında sağ ventrikül dilatasyonu bulunması erken mortalite riskinin bir göstergesi olup seçilmiş hastalarda antikoagülan tedaviye ek olarak trombolitik tedavi açısından yakın takip önerilir [30, 81, 82].

Alt Ekstremitte Venöz Doppler Ultrasonografi

Derin ven trombozu en sık alt ekstremitte venlerinden (diz üstü derin venler) kaynaklanır. Nadiren de pelvik ve üst ekstremitte venlerinden kaynaklanabilmektedir. DVT tanısında altın standart test kontrast venografidir. İliyak ven ve vena kava inferiordaki DVT varlığı da bu yöntem ile değerlendirilebilmektedir. Pulmoner tromboemboli tanısı almış olgularda, kontrast venografi ile DVT'lerin %60'ının proksimal venlerde, %20'sinin ise distal venlerde olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların yaklaşık yarısında DVT semptomu olmadığı görülmüştür [83].

Altın standart test kontrast venografi olmasına rağmen kolay ulaşılabilir ve kolay uygulanabilir olmaması ve komplikasyonları nedeniyle rutin pratikte kullanılmamaktadır. Kontrast venografinin yerine ulaşılabilirliği ve uygulanılabilirliği daha kolay olan alt ekstremitte kompresyon Doppler ultrasonografisi (KDU) kullanılmaktadır. KDU'nun semptomatik proksimal DVT teşhisinde duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla >%90 ve %95 olduğu gösterilmiştir [84, 85]. KDU'nun DVT tanısı için duyarlılığını ve özgüllüğünü belirlemek amacıyla yapılan bir meta-analizde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %41 ve %96 olduğu gösterilmiştir [86]. PTE olgularının %30-50'sinde KDU ile DVT gösterilmiştir [84, 87]. PTE şüphesi olup tanısı kesinleştirilemeyen hastalarda, KDU tanısız değilse seri ultrasonografik izlem (7 ve 14. günlerde) önerilir. Tedavi almayan olgularda trombüs proksimale doğru büyüyeceği için seri ultrasonografik izlemlerde yöntemin tanı değeri artmaktadır [88].

Özellikle BTPA'nın kontrendike olduğu durumlarda ve gebe olgularda yararlı bir tanı yöntemidir. Sekonder profilaksi süresinin sonunda KDU yapılarak rezidüel trombüs varlığının gösterilmesi önerilmektedir. Rezidüel trombüslerin nüks ile ilişkili olması nedeniyle, uygun tedavi süresi kararında yararlıdır [66].

Ekokardiyografide sağ ventrikül işlevleri normal olarak değerlendirilen olgularda KDU'da normal ise yüksek NPD (%96) ile PTE dışlanmıştır [89].

Akciğer Sintigrafisi

Çok detektörlü (≥ 4) bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiografinin yaygın kullanımı sonrası akciğer sintigrafisinin kullanımı giderek azalmıştır. Akciğer sintigrafisi ancak bazı durumlarda kullanılan alternatif bir tanı yöntemi haline gelmiştir. PTE şüphesi yüksek olgularda çeşitli nedenlerle (böbrek yetersizliği veya alerji öyküsü gibi) BTPA çekilemeyen veya nondiagnostik olup klinik şüphesi devam eden olgularda tercih edilen alternatif tanı yöntemi haline gelmiştir [66].

Pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini göstermede perfüzyon sintigrafisi, duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşük bir testtir. Bunun nedeni perfüzyon defektlerinin pnömoni, pnömotoraks, fibrozis, bronşiektazi, amfizem, malignitelere sekonder bronş obstrüksiyonu ve pulmoner damar problemleri gibi durumlarda da görülmesidir [90]. Perfüzyon sintigrafisi, ventilasyon sintigrafisi çekilemediği durumlarda akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilebilir.

Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

Yüksek klinik olasılıklı olgularda D-dimer testinden bağımsız olarak direk BTPA veya akciğer sintigrafisi çekilmelidir. BTPA'nın akciğer sintigrafisine göre daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir [91]. BTPA'nın akciğer sintigrafisine göre avantajı, pulmoner arterin segmenter dallarına kadar trombüsleri gösterebilmesinin yanında akciğer parankimi, göğüs duvarı, plevra ve mediastinal yapılardaki patolojilerin de değerlendirilebilmesidir [7]. Periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı cihazın detektör sayısı arttıkça artar. Belirtilen avantajları ve kolay ulaşılabilirliği nedeniyle günümüzde sintigrafinin yerini çok detektörlü spiral BTPA almıştır.

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiografinin PTE tanısı için özgüllüğü ve duyarlılığı PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) II çalışmasında sırasıyla %96 ve %83 (yüksek klinik olasılıkta %90) olduğu gösterilmiştir. BTPA ile eşzamanlı BT venografi çekilmesinin duyarlılığı %83'ten %93'e çıkardığı gösterilmiştir [92]. Ancak bu durumda alınan radyasyon dozu iki katına çıkmaktadır.

Pulmoner tromboemboli şüphesiyle düşük/orta klinik olasılıklı değerlendirilen olgularda PTE'yi dışlamak için BTPA'nın negatif olması yeterlidir. BTPA'nın NPD düşük/orta klinik olasılıklı olgularda sırasıyla %96 ve %89'dur [92]. Bu olgularda ek test yapılmasına gerek yoktur [30]. Yüksek klinik olasılıklı olgularda ise BTPA'nın negatif

olması PTE dışlamak için yeterli değildir. Bu olgularda BTPA'nın negatif prediktif değeri düşük (%60) olduğu için ek testler (akciğer sintigrafisi, KDU, pulmoner anjiyografi) yapılmalıdır [30].

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA)

Pulmoner tromboemboli tanısında MRA'nın duyarlılığı düşüktür. Hareket artefaktlarından daha fazla etkilenmesinden dolayı net olmayan görüntüler sıklıkla görülür. Ulaşılabilirliği de BTPA'ya göre daha kısıtlı olması nedeniyle klinik pratikte kullanımı uygun değildir [30, 93, 94]. Subsegmental düzeydeki trombüsleri göstermede etkinliğinin de zayıf olmasından ötürü PTE'yi dışlamak için MRA tavsiye edilmemektedir. Böbrek yetmezliği veya kontrast madde alerjisi bulunan hastalarda alternatif alternatif tanı testi olarak düşünülebilir [30, 95]. İyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeniyle gebelerde kullanılabilir.

Pulmoner Anjiyografi

Benzer tanısal doğruluğu olduğu gösterilen BTPA, geçmişte “altın standart” olarak kabul edilen pulmoner anjiyografinin yerini almıştır [96]. Pulmoner anjiyografinin invaziv olması, pahalı bir görüntüleme yöntemi olması, ulaşılabilirliğinin kısıtlı olması ve %0.5 oranında mortal olabilen komplikasyonlarının görülebilmesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır. PTE olasılığı yüksek olup noninvaziv yöntemlerle dışlanamaması durumunda tercih edilebilir.

2.8 Risk Değerlendirmesi

Akut PTE asemptomatik tablodan saatler içerisinde ölüme gidebilen spektrumda klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir. Bu noktada tanı konulan vakalara başlanacak tedavi de değişkenlik göstermektedir. En uygun tedaviyi seçebilmek için ise öncelikle mortalite açısından risk değerlendirmesi yapmak gereklidir. Bunun için ilk aşama erken mortalite riskine neden olan “hemodinamik instabilite”nin değerlendirilmesidir. Tablo 12’de hemodinamik instabilite’yi tanımlayan kriterler belirtilmiştir [30].

Tablo 12. Pulmoner tromboembolizmde hemodinamik instabilite tanımı

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 tutabil- mek 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)

European Society of Cardiology -2019 klavuzu PTE tanılı hastaları erken mortalite riskine göre; yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) ve düşük riskli (nonmasif) olarak sınıflandırmaktadır. Orta riskli hastalar da orta-yüksek ve orta düşük riskli olarak kendi içerisinde sınıflandırılır (Tablo 13). Hastaların bu şekilde sınıflandırılması prognozu belirlemek ve tedavi seçeneklerine karar vermek açısından ana basamaktır [30].

Tablo 13. Pulmoner emboli şiddeti ve erken mortalite risk sınıflandırması

30 Günlük Mortalite Riski	Şok veya hipotansiyon	PESI sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1 ^a	RV disfonksiyon bulguları ^b	Kardiyak Belirteçler ^c
Yüksek	+	Gerekmez	+	Gerekmez
Orta	Yüksek	-	+	+
	Düşük	-	+	Birisi (+) veya ikisi de (-)
Düşük	-	-	Değerlendirme yapılması gerekmez yapılmış ise ikisi de (-) ^d	

a PESI (Pulmoner embolizm şiddet indeksi) sınıf II-IV veya sPESI (basitleştirilmiş PESI) ≥ 1 ise; 30 günlük mortalite riskinin yüksek olduğunu gösterir.

b Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyon kriterlerinin (sağ ventrikül dilatasyonu ve/veya diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranı >0.9 veya 1; sağ ventrikül duvarında hipokinezi, triküspit jet regürjitasyon velositesinin artışı; veya bunların kombinasyonu) varlığı ya da MD-BT anjiyografide diyastol sonu RV/LV çap oranının >0.9 veya 1 bulunması.

c Miyokardiyal hasar belirteci (plazma troponin I veya T konsantrasyonunda artış) kalp yetersizliği belirteci (Plazma natriüretik peptid konsantrasyonunda artış)

d PESI: Sınıf I-II veya sPESI: 0 bulunduğu kardiyak biyomarker pozitifliği veya sağventrikül disfonksiyon bulgusu saptandığında bu hasta orta-düşük risk grubuna dahil edilmelidir.

Hemodinamisi instabil olan hastalar yüksek riskli gruba girer ve bu grupta PTE kanıtlandıktan sonra direk olarak reperfüzyon tedavi uygulanması önerilir. Hemodinamisi stabil olan hastalarda ise tedavi öncesi risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. Düşük risk

grubundaki hastalar PESI (Pulmoner embolizm şiddet indeksi) Sınıf I-II veya sPESI = 0 olmalıdır. PESI Sınıf III-IV veya sPESI = 1 ve üzeri olan hastalar orta risk sınıfına girmektedir. Orta risk sınıfındaki hastalar içerisinde RV disfonksiyonu bulunan ve kardiyak enzim yüksekliği bulunan hastalar orta-yüksek riskli olarak gruplandırılır. Bu hastaların tedavi altında takiplerinde hemodinamik bozukluk gelişerek trombolitik tedavi ihtiyacı olabileceği unutulmamalıdır [30, 66, 97]. Prognoz değerlendirilmesinde sık kullanılan faktörler Tablo 14’te gösterilmiştir [66].

Tablo 14. Stabil PTE hastalarında kullanılan prognostik faktörler

Klinik parametreler	Trombotik yük belirteçleri
• PESI skoru	• Rezidüel DVT
• sPESI skoru	• D-dimer
Sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri	Miyokard hasar belirteçleri
• TTE	• cTnI veya cTnT
• BTPA	• hsTnT
• BNP, Pro-BNP	• H-FABP
BNP ve Pro-BNP: Beyin natriüretik peptidler, cTnI: Kardiyak troponin I, cTnT: Kardiyak troponinT, hsTnT: Yüksek duyarlılıklı troponin, H-FABP: Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein.	

Prognostik değerlendirme amacıyla oluşturulan klinik skorlamalar içerisinde en sık kullanılan PESI ve sPESI’ dir (Tablo 15).

Tablo 15. Pulmoner embolizm şiddet indeksi ve sadeleştirilmiş formu

Değişken	Orijinal PESI skoru	sPESI
Yaş	Yaş/yıl	1 (Yaş>80)
Erkek Cinsiyet	+10	
Kanser Öyküsü	+30	1
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10	1*
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	
Nabız ≥ 110 /dakika	+20	1
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	+30	1
Vücut ısı <36°C	+20	
Arteriyel O ₂ saturasyonu <%90	+20	1
Mental durum değişikliği	+60	
Solunum hızı ≥ 30 /dakika	+20	
*Kronik kardiyopulmoner hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)		
	PESI	sPESI
Düşük risk	Yüksek Risk	Düşük risk: 0
Sınıf I: ≤ 65	Sınıf III: 86-105	Yüksek risk: ≥ 1
Sınıf II: 66-85	Sınıf IV: 106-125	
	Sınıf V: >125	

Pulmoner embolizm şiddet indeksi düşük riskli sınıf (Sınıf I-II), tedavisi ayaktan verilebilecek grubu belirlemede kullanılır ve bu grupta negatif prediktif değeri %97'dir [98-100]. Basitleştirilmiş hali olan sPESI'nin de PESI ile benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir [101, 102]. 30 günlük kötü prognoz için sPESI'nin = 0 olması düşük riski gösterir.

Yüksek Riskli Hastalar

Pulmoner arterlerin %50'sinden fazlasının tıkanması ve pulmoner arter basıncının (PAB) aniden 40 mmHg'nin üzerine çıkmasıyla gelişen sağ ventrikül fonksiyon yetersizliği sonucu kardiyovasküler kollaps meydana gelir. Kardiyovasküler kollaps sonucu gelişen hipotansiyon, en önemli klinik bulgusudur. Hipotansiyon ve kardiyojenik şok varlığında hastalar yüksek riskli grupta sınıflandırılır. Bir çalışmada akut PTE hastalarının %3.4'ünü yüksek riskli olguların oluşturduğu görülmüştür [103]. Hipotansif PTE olgularında erken hastane mortalitesi %15'ten fazladır [104, 105]. Bu nedenle, bu hastalara en kısa sürede tanı konularak, öncelikle reperfüzyon tedavi seçeneklerinin (farmakolojik, cerrahi, girişimsel) planlanması gereklidir [66].

Orta Riskli Hastalar

Sağ ventrikül disfonksiyon bulguları görülen normotansif akut PTE tanılı hastalar orta riskli (submasif) olarak sınıflandırılmaktadır. Ciddi hipoksemi ve artmış tromboz yükü altında olan bu hastalarda solunum yetmezliği ve hemodinamik yetersizlik gelişim riski yüksek olduğu için yakın izlem gerekmektedir. Troponin ve beyin natriüretik peptid (BNP) gibi kardiyak biyobelirteçlerdeki yükseklikler sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkilidir. Sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığının da 30 günlük mortalite riskinde artış ve PTE nüksü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [106, 107].

Akut submasif PTE olgularında sağ ventrikül disfonksiyonunu değerlendirmede altın standart yöntem TTE'dir. TTE'de mortalite riskindeki artış göstergeleri; sağ ventrikül/sol ventrikül çapının ≥ 1 olması, triküspid anulusun apekse doğru yer değiştirmesi (TAPSE değerinin <16 mm olması) ve sağ ventrikül hipokinezisi olmasıdır. BTPA'da ise sağ ventrikül/sol ventrikül çapının ≥ 1 olması mortalite riskindeki artışın göstergesidir [82, 108-110].

Kardiyak troponinler, miyokard hasarının ve kötü prognozun göstergeleridir [111-114].(34-43). Natriüretik peptidler (BNP, NT-proBNP), akut PTE'de hemodinamik bozukluk ve sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkilidir [115]. Ayrıca PTE tanılı hastalarda

yüksek plazma laktat düzeyinin ve yüksek copeptin değerinin artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [116, 117].

Düşük Riskli Hastalar

Akut PTE hastalarının %80'i başvuru sırasında normotansiftir. Düşük riskli gruptaki hastalarda sağ ventrikül disfonksiyon bulgularının ve kardiyak biyobelirteçlerinin yüksekliğinin değerlendirilmesi gerek yoktur. Eğer değerlendirme yapılmışsa ikisinin de negatif olması gereklidir.

Düşük riskli hastalar ve izole DVT olguları; ayaktan tedavi ile takip edilebilecekleri gibi, erken taburculuk içinde uygundurlar. Düşük riskli hastalarda erken mortalite oranı %1'den azdır [118].

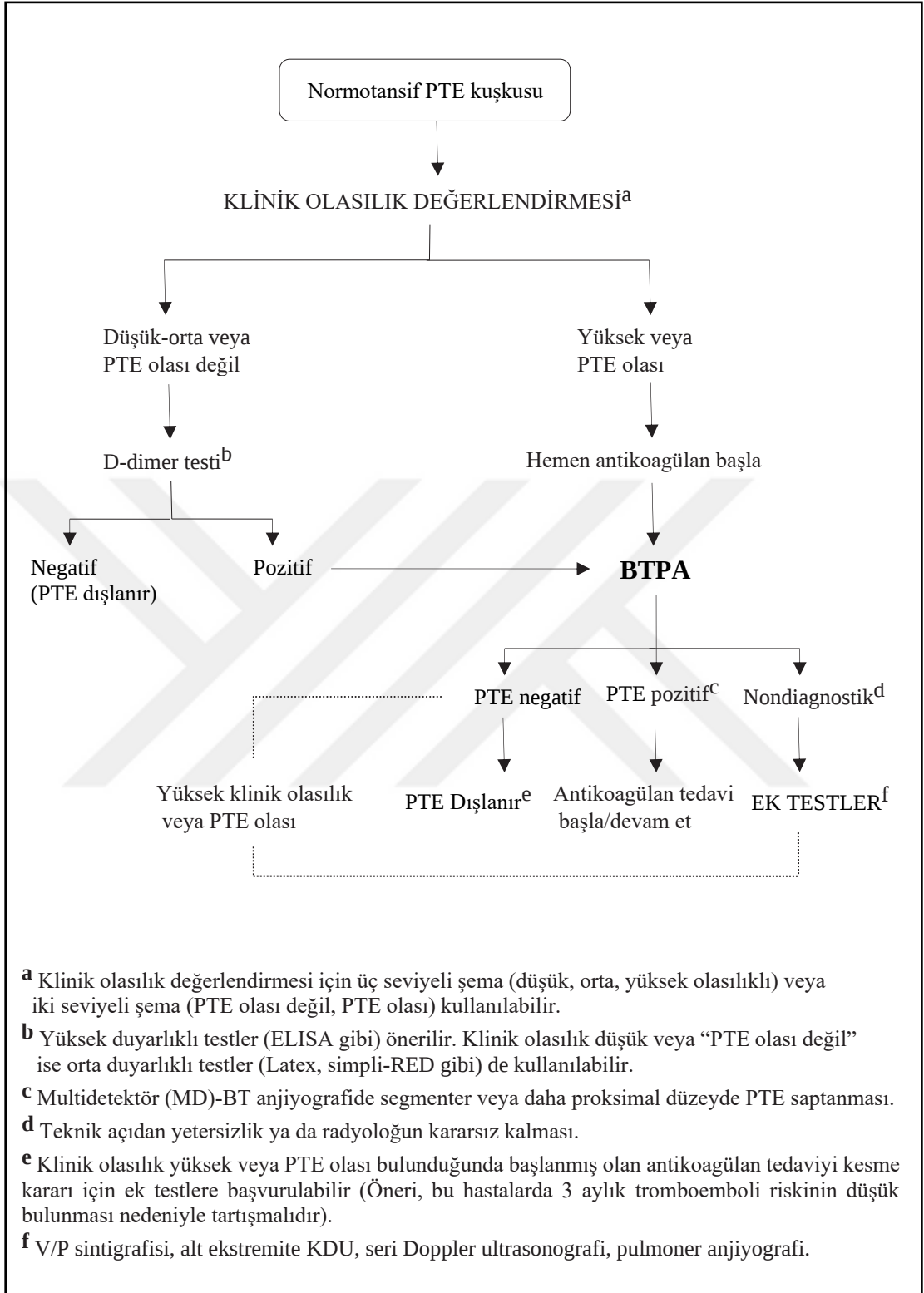
2.9 Tanı Algoritmaları

Hemodinamisi Stabil PTE Kuşkulu Hastalar

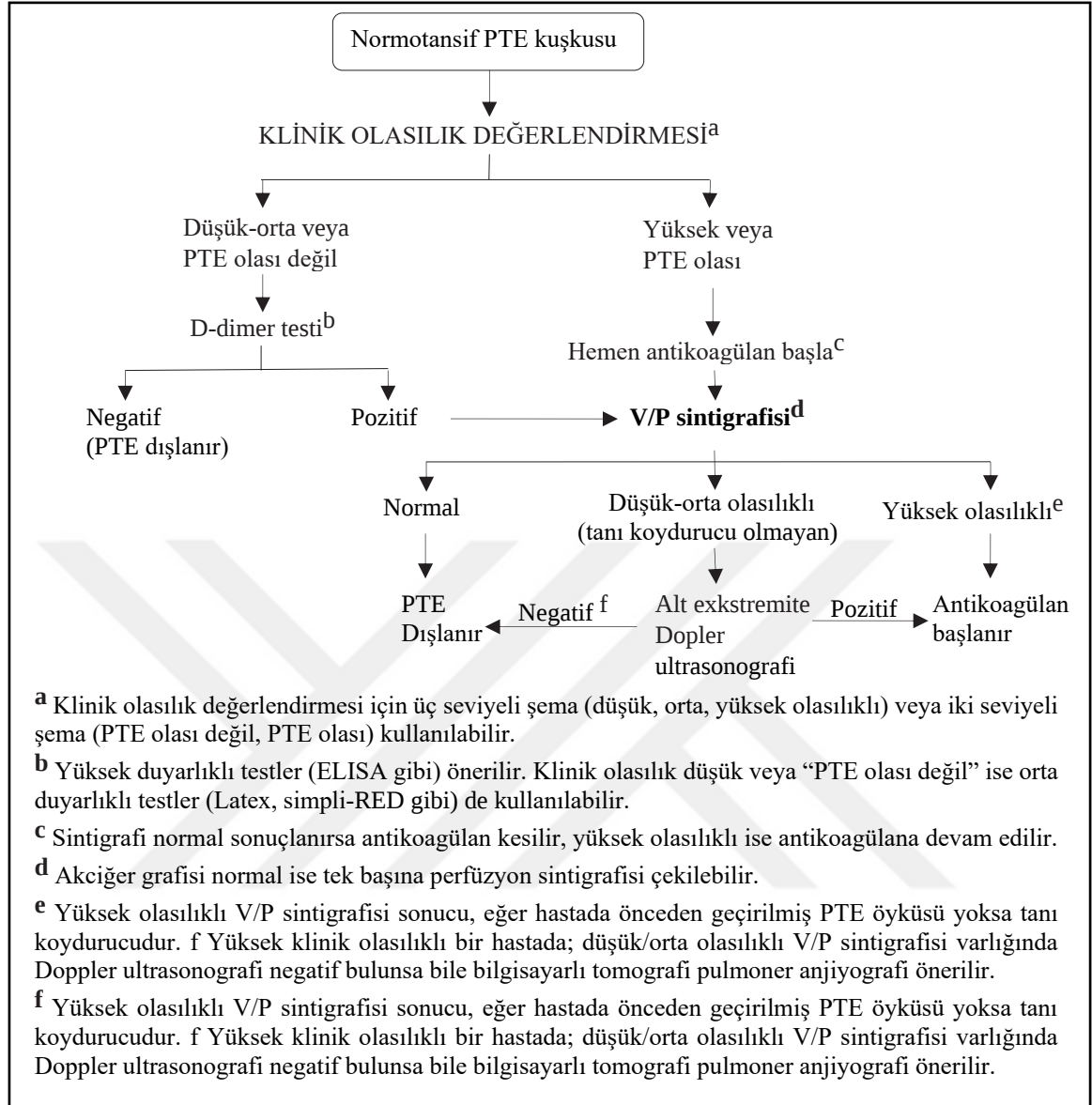
D-dimer'in negatif bulunduğu (yüksek duyarlılıklı klasik ELISA, hızlı ELISA ve turbidimetrik testleri ile) düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda, VTE prevalansının oldukça düşük olduğu gösterilmiştir [97, 119-121]. Bu yöntem ile pulmoner tromboemboli şüpheli hastaların yaklaşık üçte birinde ileri görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duymadan pulmoner tromboemboli dışlanabilir [30]. Bu olgularda üç aylık takipte tromboemboli riskinin %1'den düşük olduğu gösterilmiştir [122, 123]. Genç ve ek hastalığı olmayan hastalarda bu yöntemin güvenilirliği yüksektir. Operasyon geçiren olgular için önerilmemekle birlikte malignitesi olan, kronik kardiyopulmoner hastalığı olan ileri yaş olgularda güvenle tercih edilebilir [124, 125].

Yüksek olasılıklı veya PTE olası olarak değerlendirilen PTE şüpheli hastalarda D-dimer testinden bağımsız olarak doğrudan ileri görüntüleme yöntemlerine başvurulması gerekir (Şekil 2,3) [66].

Klinik olasılığı yüksek veya PTE olası olarak değerlendirilen olgularda, kanama olasılığı yüksek değilse, PTE ekarte edilene kadar antikoagülan tedavi başlanması önerilir [30]. BTPA ile PTE ekarte edilen olguların üç aylık izlemlerinde VTE insidansı %1.3 olduğu gösterilmiştir [123]. BTPA ile tanı netleştirilemediğinde ek görüntüleme yöntemlerine başvurulması gerekir (Şekil 2).



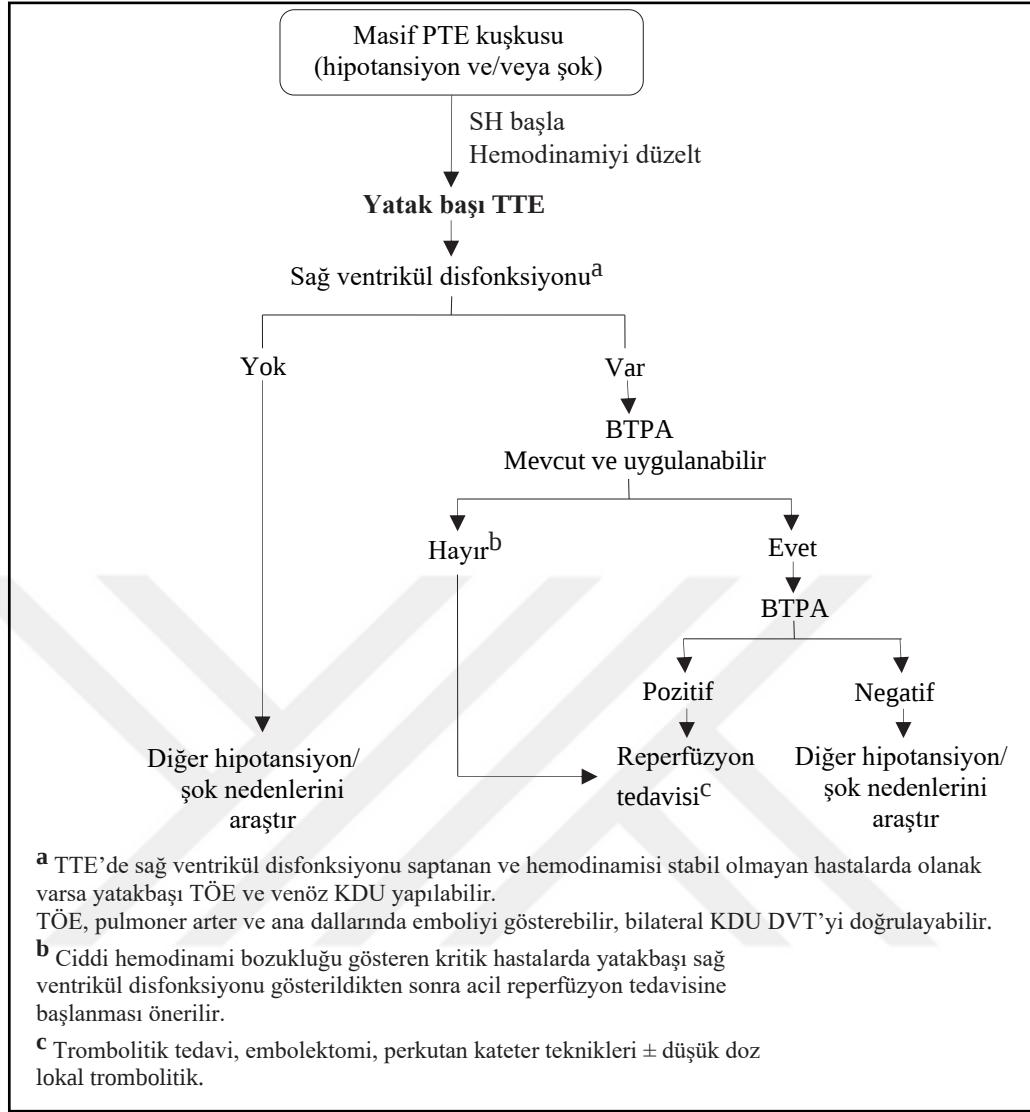
Şekil 2. Hemodinamisi stabil PTE kuşkulu hastalarda BTPA öncelikli tanı ve tedavi yaklaşımı



Şekil 3. Hemodinamisi stabil PTE kuşkulu hastalarda ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisi öncelikli tanı ve tedavi yaklaşımı

Hemodinamisi Bozulmuş PTE Kuşkulu Hastalar

Hemodinamisi stabil olmadığı için bilgisayarlı tomografi plmoner anjiyografi çekilemeyen pulmoner tromboemboli şüpheli olgularda acil olarak TTE yapılmalıdır. TTE, hem benzer duruma neden olabilecek kardiyak nedenlerin dışlanmasına hem de sağ ventrikül disfonksiyonu varlığının gösterilmesine olanak sağlar. Bu şekilde acil reperfüzyon tedavi kararı verilebilir (Şekil 4) [66].

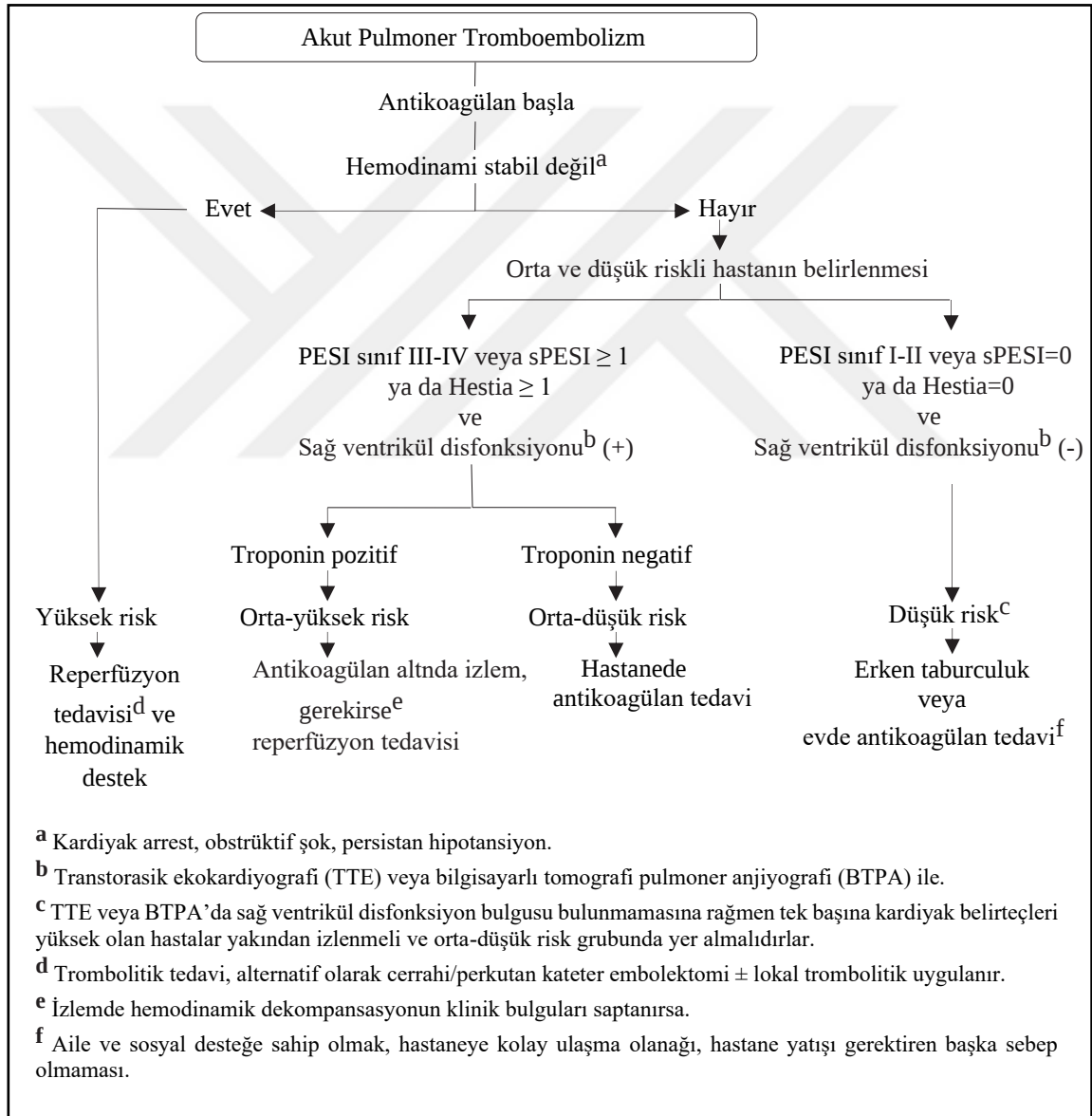


Şekil 4. Hemodinamisi bozulmuş PTE kuşkulu hastalarda tanı ve tedavi yaklaşımı

Transözofageal ekokardiyografi (TÖE) ana pulmoner arterlerdeki ve kardiyak trombüsleri gösterebilmesi sayesinde acil reperfüzyon tedavi kararında daha değerlidir [126]. Sağ ventrikül disfonksiyon varlığı gösterilen hastalarda KDU ile venöz trombüs gösterilmesi de ileri görüntüleme yöntemine gerek duyulmadan reperfüzyon tedavi kararı alınmasına olanak sağlar. Eğer destek tedavi ile hemodinami stabil hale getirilebilirse BTPA çekilmelidir. Masif PTE hastalarında özellikle ilk birkaç saatte mortalite daha yüksektir. Kanama riski yüksek olmayan ve masif PTE'den kuşku edilen hastalarda doğrudan standart heparin (SH) ile tedaviye başlanması önerilir.

2.10 Tedavi Yaklaşımı

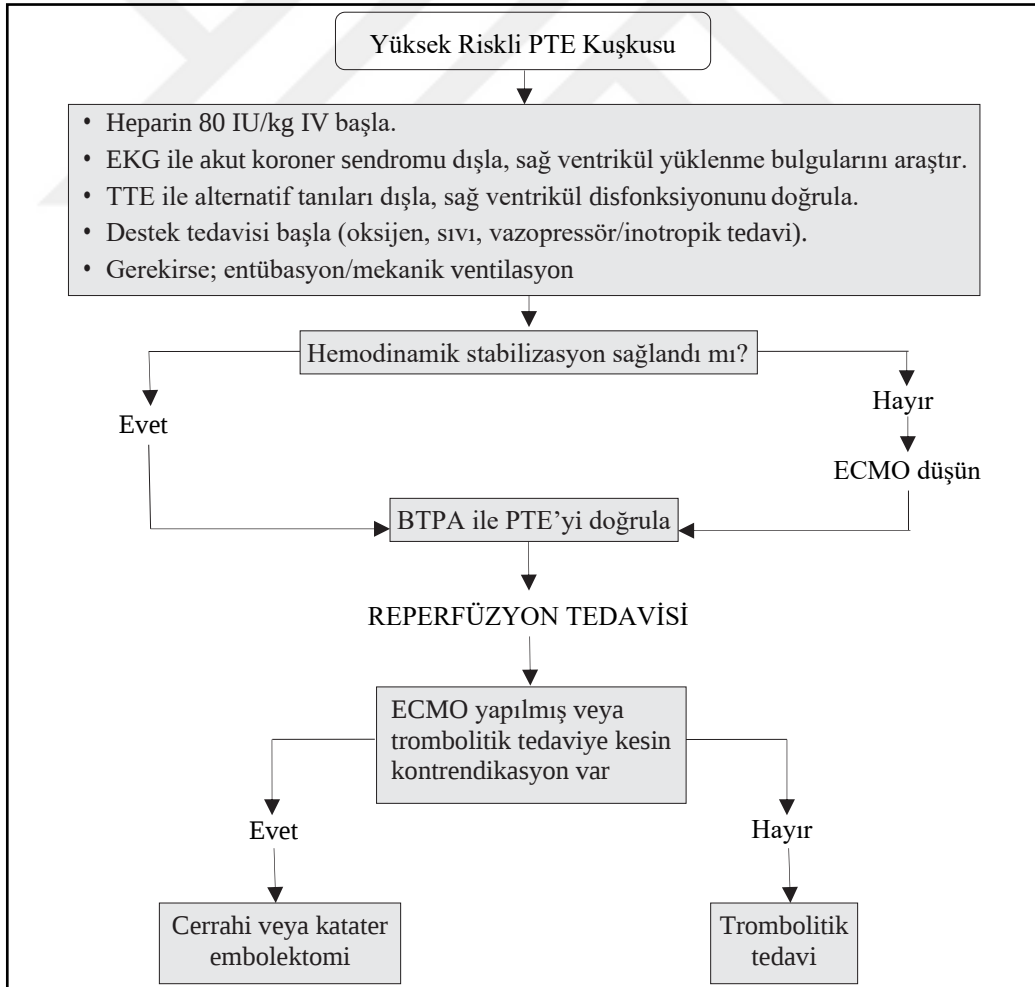
Pulmoner tromboemboli olasılığı orta ve yüksek olan hastalarda kanama riski düşük ise tetkik sonuçları beklenmeden antikoagülan tedavi başlanmalıdır [30]. PTE tanısı alan hastaların 30 günlük mortalite ve prognoz açısından düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılması, tedavi seçeneklerini belirler [127]. Mevcut kılavuzlar, riske göre ayarlanmış tedaviye rehberlik etmesi için risk sınıflandırmasının yapılmasını önermektedir [30, 66]. Risk sınıflamasına göre önerilen tedavi stratejisi, Şekil 5'te görülmektedir [66].



Şekil 5. Risk sınıflamasına göre önerilen tedavi stratejisi

Yüksek Riskli PTE’de (Masif PTE) Acil Tedavi

Kardiyak nedenler TTE ile ekarte edilir ve sağ ventrikül disfonksiyonu varlığı değerlendirilir. Sağ ventrikül disfonksiyonu görülen hemodinamisi bozulmuş yüksek riskli PTE şüpheli hastalara SH (80 IU/kg intravenöz) ve destek tedavisi (≤ 500 mL intravenöz ringer laktat veya serum fizyolojik, inotropik ve/veya vazopressör ajanlar, gerekirse entübasyon/mekanik ventilasyon) başlanır (Şekil 6) [66]. Hemodinamisi düzeltilemezse veya trombolitik tedavi verilemezse ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) yapılması düşünülmelidir. Hemodinamisi düzelme eğiliminde olan hastalarda ise, BTPA ile PTE gösterilerek trombolitik tedavi (kontrendikasyon yoksa ve ECMO yapılmamışsa) verilmelidir. Trombolitik tedavi kontrendikasyon nedeniyle yapılamayan veya ECMO yapılan hastalarda diğer reperfüzyon tedavi seçenekleri (katater veya cerrahi embolektomi) düşünülmelidir [30].



Şekil 6. Yüksek riskli PTE’de (masif PTE) acil tedavi

Hemodinamik ve Solunum Desteği

Pulmoner tromboemboli hastalarında ventilasyon ve perfüzyon uyumsuzluğuna sekonder hipoksemi sıklıkla görülür. Satürasyon $\geq$ %92 olacak şekilde nazal kanül veya yüz maskesi aracılığıyla oksijen desteği verilebilir. Oksijen ihtiyacında artış olması durumunda yüksek akım oksijen tedavisi ve non invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) denenebilir. Bunlara rağmen oksijen ihtiyacında artış olursa invaziv mekanik ventilasyon (IMV) ile oksijen desteği sağlanmalıdır. IMV'nun oluşturduğu pozitif intratorasik basınç venöz dönüşün azalmasına ve kardiyak outputun daha da kötüleşmesine neden olur. Masif PTE hastalarında sağ ventrikül yetmezliğine bağlı gelişen hipotansiyon, venöz dönüşün de azalması ile daha da derinleşir. Hemodinamik etkileri minimize etmek için; düşük tidal volüm, düşük ekspiryum sonu pozitif basınç ve inspiryum sonu tepe basıncını 30 mmHg altında tutulması hedeflenmelidir [128].

Masif PTE hastalarında düşük kardiyak output ile sonuçlanan akut sağ kalp yetmezliği mortalitenin temel sebebidir. Önyükün yetersiz olduğu durumlarda hipovolemiyi düzeltmek için verilecek sıvı tedavisi faydalı olabilir, ancak kardiyak outputun yetersizliğinde verilecek gereğinden fazla sıvı tedavisi artıyıkü artırarak sağ ventrikül fonksiyonlarını daha da bozacaktır. Bu nedenle başlangıçta ılımlı sıvı replasmanı ($\leq$ 500 mL olacak şekilde 15-30 dakika içerisinde) önerilmektedir. Devamında hemodinamik ve ekokardiyografik değerlendirmeye göre sıvı desteği yapılmalıdır. Sıvı tedavisine yanıt alınamayan durumlarda vazopressör ve inotrop ajanlar tercih edilmelidir.

Antikoagölan Tedavi

Antikoagölan tedavi mevcut trombüsün büyümesini ve yeni trombüslerin oluşmasını engeller. Antikoagölan tedaviye erken başlanması nüksü ve mortaliteyi azaltır. PTE tedavisinin başlangıç döneminde hızlı antikoagölasyon, parenteral antikoagölan ajanlarla (SH, düşük molekül ağırlıklı heparin veya fondaparinux gibi) sağlanır. Devamında en az üç ay süreyle oral K vitamini antagonistleri (KVA) ve doğrudan etkili oral antikoagölanlar (DOAK) ile sekonder profilaksi uygulanır.

Standart Heparin

Standart heparin, antitrombin yoluyla faktör Xa'yı inaktive ederek antikoagölan aktivitesini gösterir. İntravenöz veya subkutan uygulanabilen SH plazma yarılanma ömrü 30 dakika ile üç saat arasında değişir. SH kısa yarı ömürlü olması, aktive parsiyel tromboplastin

zamanı (aPTZ) ile etkinliğinin ölçülebilmesi ve protamin sülfat ile nötralize edilebilmesinden ötürü kanama riski yüksek hastalarda DMAH'lara göre avantajlıdır. Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda veya embolektomi planlanan hastalarda SH (intravenöz infüzyon) tercih edilmelidir. Terapötik indeksi dar olduğu için aPTZ ile yakından takip edilmelidir. Tablo 16'da vücut ağırlığına göre SH uygulaması ve devamında aPTZ değerine göre takip önerileri gösterilmiştir [129].

Tablo 16. Vücut ağırlığına göre standart heparin uygulaması

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

Standart heparin ile tedavinin ilk 2-5 gününde geçici bir trombositopeni görülebilir. Bu durum benign trombositopeni olarak tanımlanır ve tedavinin kesilmesini gerektirmez. Hastaların yaklaşık %1-5'inde ise 5 ile 15. günler arasında heparine bağlı immün trombositopeni (HİT) gelişebilir. Heparinin mutlak ve rölatif kontrendikasyonları Tablo 17'de gösterilmiştir [66].

Tablo 17. Heparin tedavisi kontrendikasyonları

Kesin kontrendikasyonlar	Göreceli kontrendikasyonlar
• Heparin sodyuma aşırı duyarlılık • Ağır trombositopeni • Dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanama • İntrakraniyal kanama şüphesi	• Hemorajik diyatez • Malign hipertansiyon • Peptik ülser • Göz cerrahisi • Epidural anestezi • Beyin cerrahisi

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) faktör Xa'yı SH'den 1000 kat daha fazla inhibe ederler. DMAH'ların biyoyararlanımları SH'den daha iyi, yarılanma süreleri ise 2-4 kat daha uzundur. Eliminasyon yarı ömrü standart heparinin aksine dozdan bağımsızdır. Bu sayede DMAH'lar kiloya göre ayarlanan dozlarda laboratuvar izlemi gerektirmeden kullanılabilirler. DMAH'larda HİT gelişimi SH'e göre daha nadir görülür. Bunun nedeni DMAH'ların Platelet Faktör 4'e (PF4) daha az bağlanmalarıdır.

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin profilaksi amacıyla kullanılan dozları sabittir. Çoğunlukla günde iki kez subkutan yolla, vücut ağırlığına göre uygulanırlar. Günde tek doz uygulanan preparatları da mevcuttur. Kreatinin klirensi 30 mL/dk'nın altında olan hastalarda SH tercih edilmelidir. DMAH kullanılacaksa anti-Xa aktivitesi monitörize edilerek doz %50 azaltılmalıdır.

Düşük molekül ağırlıklı heparinler nüks ve majör kanama açısından SH'e göre daha iyi bulunmuştur. Mortalite ve komplikasyonlar açısından ise benzer oldukları gösterilmiştir [130, 131]. Gebelik ve emzirme dönemlerinde SH ve DMAH'lar güvenle tercih edilebilirler.

Fondaparinux

Faktör Xa'ın (aktif faktör X) sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. HİT düşünülen olgularda trombositopeniye neden olmaması nedeniyle kullanılabilir. Bunun sebebi PF4 ile etkileşimi bulunmamasıdır. Günde tek doz subkutan uygulanır. Yarılanma süresi 15-20 saattir. Hemorajik komplikasyon riski DMAH'lardan daha fazla olup antidotu yoktur.

K Vitamini Antagonistleri

En sık kullanılan K vitamini antagonisti (KVA) varfarin sodyumdur. Karaciğerde K vitaminine bağlı olarak sentezlenen koagülasyon faktörlerinin (2, 7, 9 ve 10) sentezini inhibe ederek etki gösterir. Parenteral antikoagülan tedavi başladıktan sonraki 24 saat içerisinde tedaviye KVA'ların eklenmesi önerilmektedir. Etkileri 48-72 saat içinde başlar. Antikoagülan etkisi olan "protein C" ve "protein S"yi de inhibe ettikleri için tedaviye doğrudan KVA'larla başlanamaz. Varfarinin etkisi 36 saatlik süre içerisinde ortaya çıkmaktadır. Bu sürede gelişecek hiperkoagülabilité durumuna sekonder trombotik olaylar (varfarine bağlı deri nekrozu gibi) gelişebilir.

KVA'lar teratojenik etkilerinden ötürü gebelikte kullanılmaları mutlak kontrendikedir. Emziren annelerde kullanılabilir. Anne sütüne geçer fakat bebekte kanama riski oluşturmaz.

Doğrudan Etkili Oral Antikoagülanlar

Doğrudan etkili oral antikoagülanlar içerisinde yer alan rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban doğrudan faktör Xa üzerine etki gösterirken, dabigatran ise trombin üzerine direkt/selektif olarak inhibitör etki gösterir [132]. Rivaroksaban ve apiksaban, VTE'nin (masif PTE hariç) akut döneminde erken mortalite ve nüks açısından diğer standart tedavilere benzer olduğu gösterilmiş. İdame tedavide ise majör kanama oranlarının varfarine göre daha düşük olduğu gösterilmiştir [133, 134].

Doğrudan etkili oral antikoagülanlar; oral kullanılmaları, etki süresinin hızlı başlaması, yarı ömürlerinin kısa olması, günlük dozlarının sabit olması, kan düzeyi takibi gerektirmemeleri, hasta uyumunun iyi olması, seyrek intrakraniyal kanama yapmaları, diğer ilaç ve yiyeceklerle etkileşimlerinin az olması gibi avantajlara sahiptirler. Diğer yandan rutin kullanılan antidotlarının henüz olmaması, yarı ömürlerinin kısa olması nedeniyle doz atlandığında koruyuculuklarının kaybolması, doğrulanmış izlem yöntemlerinin bulunmaması, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda net doz ayarlaması ve yönetim algoritmalarının bulunmaması en önemli dezavantajlarıdır [135]. Düşük riskli PTE veya izole DVT tanılı, tedavi uyumu iyi ve kanama riski düşük olan hastalarda ayaktan tedavi için tercih edilebilirler [136]. Gebelerde ve masif PTE olgularında kullanımı hakkında yeterli bilgi olmadığı için kullanımları önerilmemektedir.

Reperfüzyon Tedavisi

Reperfüzyon amaçlı kullanılan tedaviler içerisinde en sık kullanılan sistemik trombolitik tedavidir. Son yıllarda perkütan kateter ile girişimsel tedavilerin kullanım sıklığı da giderek artmaktadır. Hayatı tehdit eden masif PTE hastalarında inaktif durumdaki plazminojeni, aktif plazmine dönüştürmek suretiyle trombüsü parçalayan trombolitik ilaçlar; pulmoner perfüzyonda, gaz değişiminde, hemodinamide ve sağ ventrikül fonksiyonlarında hızla düzelme sağlar [137]. Başvuru esnasında hemodinamik instabil hastalarda ilk tedavi olarak verilebileceği gibi, antikoagülan tedavi başlanan olgularda sonradan hemodinamisi bozulursa kurtarıcı tedavi olarak da verilebilir. Trombolitik tedavi semptomların başlamasından itibaren ilk 48 saatte uygulandığında etkisi çok daha belirgindir. Etkinliği azalmakla birlikte 14 güne kadar uygulandığında faydalı olduğu kabul

edilmektedir [30, 138]. Trombolitik ilaçlar; streptokinaz, ürokinaz ve rekombinan doku plazminojen aktivatörü (rt-PA)'dır. Trombolitik tedavinin mutlak ve göreceli kontrendikasyonları Tablo 18'de gösterilmiştir [66].

Tablo 18.Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları

Göreceli	Mutlak
• Son altı ay içindeki geçici iskemik atak • Gebelik veya postpartum döneminin ilk haftası • Dışarıdan komprese edilemeyecek invaziv girişim yeri • Travmatik resüsitasyon • Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç >180 mmHg) • İlerlemiş karaciğer hastalığı • İnfektif endokardit, diyabetik retinopati • Aktif peptik ülser • Geçirilmiş iç kanama • Oral antikoagülan tedavi	• Aktif kanama varlığı • Kanama diyatezi • Son bir ayda gastrointestinal kanama • Hemorajik veya nedeni bilinmeyen inme • Son altı ay içindeki iskemik inme • Santral sinir sistemi tümörleri • Son üç hafta içinde major travma, cerrahi, kafa travması • Aktif intrakraniyal kanama/kuşkusu • İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyon/anevrizma

Geçmiş yıllarda hemodinamik instabilite olmadan da seçilmiş olgularda trombolitik tedavi verilmesini öneren çalışmalar mevcuttur [139, 140]. PTE tanısı ile trombolitik ve antikoagülan tedavi alan 1006 orta risk sınıfındaki (submasif) hastanın, randomize edilerek tedavi sonuçlarının karşılaştırıldığı PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis Study) çalışmasında iki yıllık takipte mortaliteye etki etmediği gibi, sağ ventrikül disfonksiyonu ve rezidüel dispne değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir. Bu hasta grubunda trombolitik tedavinin hemodinamik dekompanseasyon veya kollaps riskini engellediği, 30 günlük mortalitede %50-60 azalmaya neden olduğu fakat ciddi ekstrakraniyal ve intrakraniyal kanamaya neden olduğu gösterilmiştir [97, 141]. Sonuç olarak orta-yüksek risk grubundaki hastaların antikoagülan tedavi altında trombolitik tedavi açısından yakın izlemi ve takiplerinde hemodinamik bozukluk gelişmesi durumunda verilmesi önerilmektedir [30].

Öncesinde antikoagülan tedavi başlanan hastalarda Streptokinaz ve ürokinaz kullanılacaksa, antikoagülan tedavi durdurulmalıdır. rt-PA için kesin bir zorunluluk yoktur. Trombolitik tedavi öncesinde heparin kullanan ve ara verilen hastalarda trombolitik tedavi tamamlandıktan sonra aPTZ kontrolü yapılarak tekrar heparin başlanmalıdır. aPTZ değeri normalin üst sınırının iki katından az ise (<80 sn); yükleme dozu yapılmadan SH idame

dozunda başlanır. Eğer aPTZ değeri 80 sn'nin üzerinde ise, 4 saatte bir aPTZ ölçümü yapılarak <80 sn olduğunda başlanmalıdır. Öncesinde heparin başlanmamış hastalarda aPTZ kontrolü yapılmadan doğrudan heparin başlanabilir. Trombolitik tedavi öncesinde DMAH verilen hastalarda, DMAH 12 saatte bir yapılmakta ise son DMAH uygulamasından 12 saat sonra, 24 saatte bir yapılmakta ise son uygulamadan 24 saat sonra SH infüzyonu başlanmalıdır [66].

Kanama trombolitik tedavinin en önemli komplikasyonudur. Sıklıkla damara giriş yerinde ya da gastrointestinal sistem, retroperitoneal veya intrakraniyal bölgede gelişebilir. Trombolitik tedavi öncesinde gereksiz invaziv girişimlerden (özellikle arteriyel) kaçınılmalıdır. Trombolitik ilacın kesilmesi, kanama kontrolü için genellikle yeterli olur. Masif ve sürekli kanamalarda kriyopresipitat infüzyonu, trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma (faktör V ve VIII) ve antifibrinolitik ilaçlar kullanılır [105].

Günümüzde komplikasyonlarını da azaltabilmek adına yarı doz/azaltılmış doz (0.6 mg/kg, maksimum 50 mg/2 saat infüzyon) trombolitik tedaviyi özellikle seçilmiş hastalarda öneren çalışmalar mevcuttur [142]. İleri yaş hastalarda, gebelerde veya rölatif kontrendikasyonu olan hastalarda kullanımı önerilmektedir. Beş çalışmanın incelendiği bir meta-analizde; majör kanamanın, yarı doz uygulanan hastalarda daha az olduğu, buna karşılık nüks ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmediği bildirilmiştir [143].

Perkütan kateter aracılı embolektomi ve cerrahi embolektomi yüksek riskli ve hemodinamik instabil olan, trombolitik tedaviye ilk bir saatte yanıt alınamayan veya kontrendike durumu nedeniyle trombolitik tedavi verilemeyen hastalarda başlangıç tedavi olarak uygulanabileceği gibi antikoagülan tedavi altında hemodinamisi bozulan hastalarda da kurtarıcı tedavi olarak da verilebilir. Yüksek riskli olmayan PTE hastalarında rutin olarak kullanılmaları önerilmemektedir [144]. Patent foramen ovale içinde görülen paradoksal emboli olgularında ve sağ kalp boşluklarında trombüs saptandığı durumlarda cerrahi embolektomi ilk tedavi seçeneği olarak düşünülebilir [30, 145]. Embolektominin kontrendike olduğu durumlar; sağ kalp yetmezliği, durdurulamayan pulmoner kanama, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) olgularında gelişen akut embolik atak, heparinizasyona bağlı kanama riskinin arttığı durumlar ve aktif bir kanama odağının varlığıdır [146, 147].

Vena Kava İnfirior Filtreleri

Antikoagülan tedavi ile kanama gelişen ya da antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu proksimal DVT'si bulunan PTE hastalarında veya yeterli antikoagülan tedaviye rağmen erken dönemde (<3 ay) tekrarlayan PTE ve/veya DVT görülen hastalarda vena kava inferior'a filtre takılması önerilir [2]. Vena kava filtreleri geçici (çıkarılabilir) olabildikleri gibi, kalıcı filtreler de mevcuttur. PTE riski ortadan kalktığında çıkartılabilir oldukları için geçici filtrelerin kullanılması önerilmektedir. PTE gelişmesini azaltırken, filtreye bağlı yeni DVT olasılığını arttırabilmektedirler.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma dizaynı

Çalışmamız, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul onayı alınarak, Haziran 2019 ve Kasım 2021 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yürütüldü. Çalışmaya Göğüs Hastalıkları servisi, polikliniği ve hastanemiz acil servisinden tarafımıza konsülte edilen akut PTE ön tanısı ile araştırılan hastalar dahil edildi. Objektif olarak doğrulanmış BTPA bulguları olan, akut PTE tanısı alan 18 yaş üstü olgular hasta grubu olarak; PTE şüphesi ile tetkik edilen ancak PTE saptanmayan hastalar kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edildi.

Hastaların demografik özellikleri, başvuru anındaki şikayetleri, risk faktörleri, ek hastalıkları, başvuru anındaki vital bulguları, laboratuvar değerleri, KDU ve EKO bulguları kaydedildi. D-dimer sonuçları yaşa göre düzeltilmiş (yaş x10) eşik değerler ile pozitif ve negatif olarak değerlendirilerek ayrıca kayıt altına alındı.

Hastaların tamamının Wells, modifiye Geneva ve Padua skorları hesaplandı. Padua olasılık skorunun, Wells ve modifiye Geneva skorları ile karşılaştırılarak hastalığı öngörmeye etkinliğinin belirlenmesi amaçlandı. Hastalar 2019 ESC akut pulmoner emboli rehberi doğrultusunda sPESI değerleri de hesaplanarak, erken mortalite risk sınıflamasına göre 'düşük' 'orta düşük' 'orta yüksek' ve 'yüksek' riskli olarak sınıflandırıldı [30].

Çalışmadan dışlama kriterleri

Çalışmamızın dışlama kriterleri şunlardır:

- 18 yaş altı hastalar
- Hasta dosyasına ulaşılamayan hastalar
- Hastanın başvuru anında istenilen laboratuvar değerleri eksik olanlar
- Çeşitli nedenlerle BTPA çekilemeyen hastalar

Dahil edilme kriterleri

Onsekiz yaş üstü PTE ön tanısı ile BTPA çekilerek tetkik edilen hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir.

Verilerin toplanması

Çalışmamız hastaların klinik değerlendirmesi, hasta başvuru dosyaları ve hasta kayıt-bilgi sistemine kayıtlı konsültasyon notlarından yapıldı. Hastaların fizik muayene bulguları, vital bulguları, mevcut hastalıkları, sPESI, Padua, Wells, modifiye Geneva için gereken parametreler incelendi. Hastanemiz tarafından kullanılan hasta kayıt-bilgi sistemi ve hasta anamnez bilgileri kullanılarak hastaların laboratuvar parametrelerine ulaşıldı.

Araştırmanın sınırlılıkları

Çalışmamızın sınırlılıkları retrospektif olması ve tek merkezli bir çalışma olmasıdır. Nispeten küçük örneklem büyüklüğüne sahip olması nedeniyle genellenebilirliği sınırlıdır.

Verilerin Analizi

İstatiksel değerlendirmeler, IBM-SPSS programı (SPSS version 21; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve minimum- maksimum, kategorik değişkenler ise % olarak verildi. İki grubun karşılaştırmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde Student-T testi normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Ki-Kare testi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Klinik olasılık skorlarının pulmoner emboliyi normal hastalardan ayırt edici etkisini saptamak için Roc (receiver operating characteristic) eğrisi grafiği yapıldı. Ayrıca klinik olasılık skorlarının özgüllük, duyarlılık, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri hesaplandı.

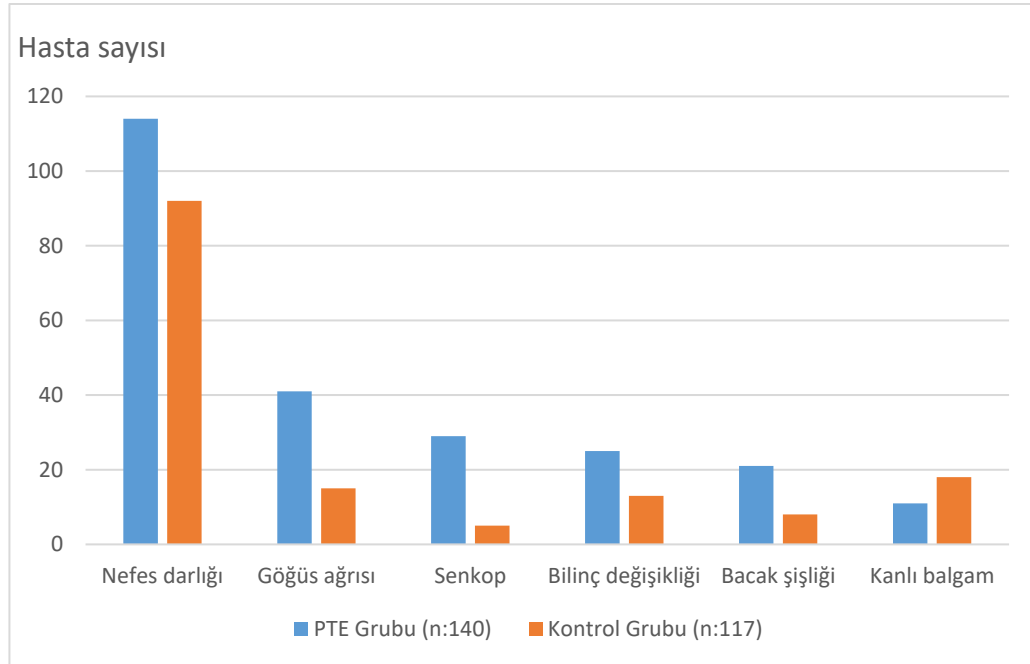
4. BULGULAR

Demografik Veriler ve Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmamıza 140 PTE ve 117 kontrol grubu hastası olmak üzere toplam 257 olgu dahil edildi. PTE tanısı konulan 140 hastanın 50'si (%35.7) erkek, 90'ı (%64.3) kadın idi. Kontrol grubundaki 117 hastanın ise 63'ü (%53.8) erkek, 54'ü (%46.2) kadınlardan oluşmaktaydı. PTE grubundaki hastaların ortalama yaş değeri 74 (19-99) saptandı ve bu hastalardan 94'ünün (%67) 65 yaş üzerinde olduğu görüldü. Kontrol grubu hastaların ortalama yaş değeri ise 71 (19-97) olup aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.269$).

Pulmoner tromboemboli grubunda en sık görülen başvuru şikayetleri 114 (%81.4) hastada nefes darlığı, 41 (%29.2) hastada göğüs ağrısı ve 29 hastada (%20.7) senkop idi. Kontrol grubu hastalarında ise en sık görülen başvuru şikayetleri 92 hastada (%78.6) nefes darlığı, 18 (%15.3) hastada kanlı balgam ve 15 (%12.8) hastada göğüs ağrısı olduğu görüldü (Şekil 7). PTE grubu hastalarda kontrol grubu hastalarına göre daha yüksek oranda görülen başvuru şikayetlerinden, nefes darlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p=0.576$) göğüs ağrısı ve senkop anlamlı olarak bulundu ($p=0.001$ ve $p<0.001$).

Pulmoner tromboemboli ve kontrol grubu hastaların demografik verileri, başvuru şikayetleri, risk faktörleri, ek hastalık ve sigara kullanım durumları Tablo 19'da gösterilmiştir.

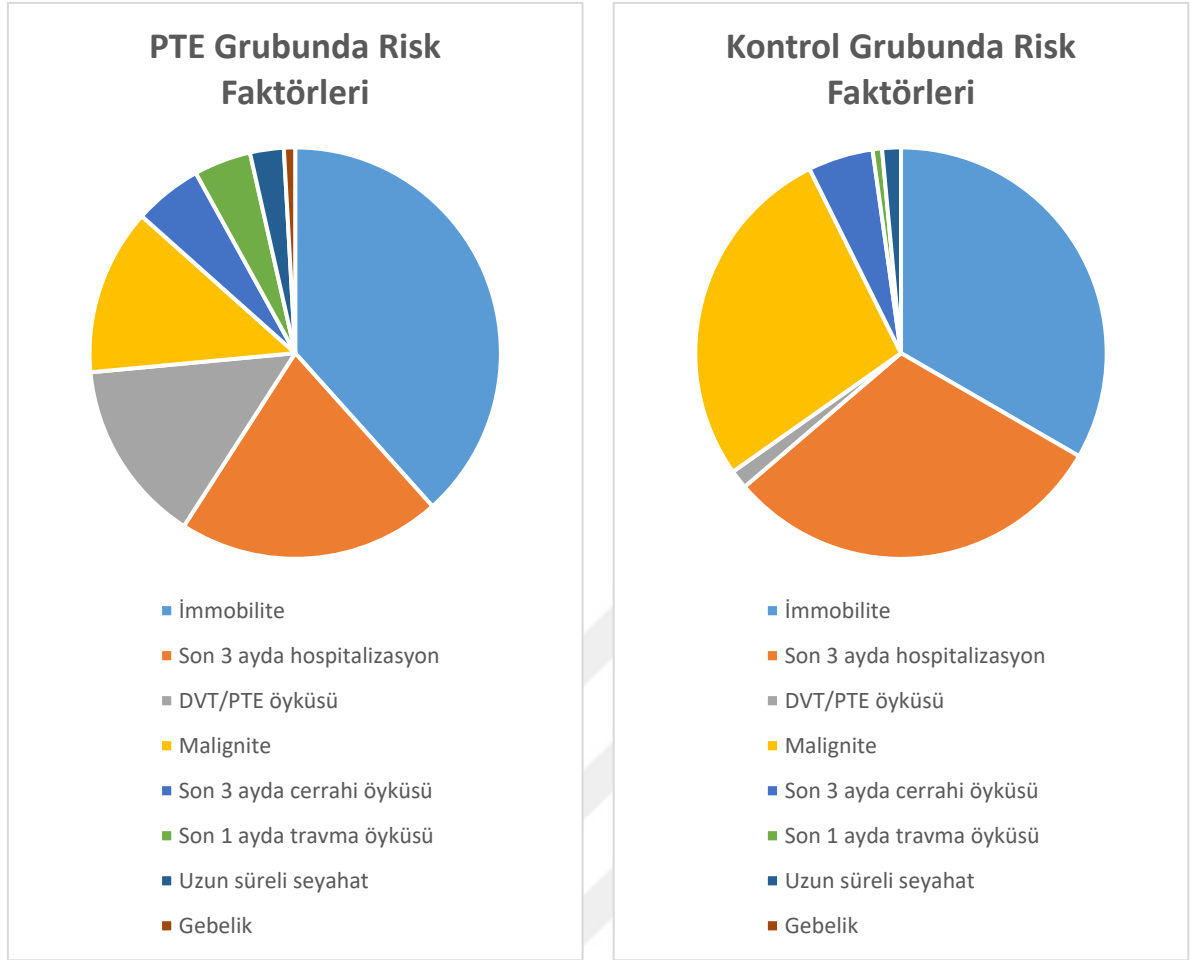


Şekil 7. PTE grubunda ve kontrol grubunda başvuru şikayetleri

Tablo 19. Hastaların demografik verileri

	PTE Grubu	Kontrol Grubu	
	Hasta Sayısı n (140)	Hasta Sayısı n (117)	P değeri
Yaş-ortanca (min-maks)	74 (19-99)	71 (19-97)	0.269
Cinsiyet (K/E)	90 /50	54/63	0.004
Şikayet			
Nefes Darlığı	114(%81.4)	92 (%78.6)	0.576
Göğüs Ağrısı	41 (%29.2)	15 (%12.8)	0.001
Senkop	29 (%20.7)	5 (%12.8)	<0.001
Bilinç Değişikliği	25 (%13)	13 (%11.1)	0.129
Bacak Şişliği	21 (%15)	8 (%6.8)	0.547
Kanlı Balgam	11 (%7.8)	18 (%15.3)	0.058
Sigara Öyküsü			
Aktif içici	16 (%11.4)	17 (%12.1)	0.459
Exsmoker	31 (%22.1)	40 (%28.5)	0.032
Nonsmoker	93 (%66.4)	58 (%41.4)	0.006
Risk Faktörü			
İmmobilite	85 (%60.7)	45 (%38.4)	<0.001
Son 3 ayda hospitalizasyon	46 (%32.8)	41 (%35)	0.712
DVT/PTE öyküsü	32 (%22.8)	2 (%1.7)	<0.001
Malignite	29 (%20.7)	37 (%31.6)	0.046
Son 3 ay içinde cerrahi öyküsü	12 (%8.5)	7 (%5.9)	0.430
Son 1 ay içinde travma öyküsü	10 (%7.1)	1 (%0.85)	0.013
Uzun süreli seyahat	6 (%4.2)	2 (%1.7)	0.236
Gebelik	2 (%1.4)	0 (%0)	0.194
Ek Hastalıklar			
Hipertansiyon	69 (%49.2)	61 (%43.5)	0.649
Malignite	29 (%20.7)	37 (%26.4)	0.046
SVO	23 (%16.4)	10 (%7.1)	0.060
Koroner arter hastalığı (KAH)	20 (%14.2)	13 (%9.2)	0.449
Alzheimer	23 (%16.4)	10 (%7.1)	0.056
Diabetes mellitus (DM)	19 (%13.5)	21 (%15)	0.335
Konjestif kalp yetmezliği	13 (%9.2)	12 (%8.5)	0.794
Atrial fibrilasyon (AF)	13 (%9.2)	20 (%14.2)	0.062
Astım	13 (%9.2)	3 (%2.1)	0.026
KOAH	11 (%7.8)	16 (%11.4)	0.130

Pulmoner tromboemboli grubunda risk faktörleri arasında en sık immobilite (n:85, %60.7), son 3 ay içinde hospitalizasyon (n:46, %32.8), geçirilmiş DVT ve PTE öyküsü (n:32, %22.8) ve malignite (n:29, %20.7) vardı. Kontrol grubunda risk faktörleri arasında ise en sık immobilite (n:45, %38.4), son 3 ay içinde hospitalizasyon (n:41, %35) ve malignite (n:37, %31.6) vardı (Şekil 8). Risk faktörleri içerisinde immobilite ve DVT/PTE öyküsü istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.001$), diğer risk faktörleri anlamlı bulunmadı.



Şekil 8. PTE grubunda ve kontrol grubunda risk faktörlerinin dağılımı

Eşlik eden komorbid hastalıklar; PTE grubunda en sık hipertansiyon (n:69, %49.2), malignite (n:29, %20.7) ve SVO (n:23, %16.4) iken, kontrol grubunda ise hipertansiyon (n:61, %43.5), malignite (n:37, %26.4) ve DM (n:21, %15) idi. Tüm hastaların 151'i (%58.7) hiç sigara içmemiş, 71'i (%27.6) bırakmış, 33'ü (%12.8) ise aktif sigara içicisi olduğu görüldü.

Hastaların D-dimer değerlerine bakıldığında PTE grubunda ortalama değer 4300 µg/mL (250-10 000), kontrol grubunda ise 1235 µg/mL (200-8590) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). PCO_2 değerinin PTE grubunda ortalama değeri 32 mm/Hg (21-63), kontrol grubunda ise 43 mm/Hg (19-91) olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$). Laktat PTE grubunda 1.6 mmol/L (0.5-6.9), kontrol grubunda ise 1.2 mmol/L (0.4-6.5) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı

bulundu (p=0.018). Troponin PTE grubunda 0.04 µg/L (0.003-1810), kontrol grubunda ise 0.03 µg/L (0.003-1513) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.012).

Hastaların başvuru esnasındaki fizik muayene bulguları ve laboratuvar parametreleri tablo 20’de verilmiştir.

Tablo 20. Hastaların fizik muayene ve laboratuvar verileri

	PTE Grubu	Kontrol Grubu	
	Hasta Sayısı n (140)	Hasta Sayısı n (117)	P değeri
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
Nabız	92 (50-160)	89 (60-150)	0.391
Sistolik Tansiyon	120 (70-190)	120 (70-200)	0.398
Diastolik Tansiyon	70 (37-120)	80 (50-100)	0.162
Ateş	36.6 (36.1-38.6)	36.6 (36.2-38.4)	0.876
Solunum Sayısı	20 (16-40)	18 (16-36)	0.009
Arter Kan gazı			
Ph	7.43 (7.13-7.60)	7.41 (7.20-7.54)	0.007
PCO ₂ (mm/Hg)	32 (21-63)	43 (19-91)	<0.001
PO ₂ (mm/Hg)	59 (44-108)	59 (45-119)	0.706
SO ₂	90 (72-99)	90 (75-99)	0.363
Laktat (mmol/L)	1.6 (0.5-6.9)	1.2 (0.4-6.5)	0.018
Hemogram			
WBC (10 ³ /uL)	9 (2.8-28)	9.5 (2.9-27.8)	0.327
HGB (g/dL)	12 (7-16.7)	12.7 (7.2-16.9)	0.552
PLT (10 ³ /uL)	208 (50-548)	239 (45-666)	0.002
Diğer			
Kreatin (mg/dL)	0.82 (0.3-7.1)	0.88 (0.35-8)	0.233
CRP (mg/L)	18.1 (0-348)	64 (0.2-400)	<0.001
D-dimer (µg/mL)	4300 (250-10000)	1235 (200-8590)	<0.001
Troponin (µg/L)	0.04 (0.003-1810)	0.03 (0.003-1513)	0.012

Pulmoner tromboemboli saptanan hastalarda yapılan alt ekstremitte KDU değerlendirilmesinde 140 hastanın 73’ünde (%52.2) eşlik eden DVT saptanmazken, 67 (%47.8) hastada eşlik eden DVT saptanmıştır.

Pulmoner tromboemboli tanısı alan 23 hastada hastanede yattıkları süre içerisinde ölüm gerçekleşti. Hastanede ölüm gerçekleşen hastalarda ortalama yaş değeri 83 (57-99) iken iyilik hali ile taburcu edilen hastalarda ise 71 (19-93) olarak bulundu. Yaş arttıkça mortalitenin arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0.004). PAB hastanede ölüm gerçekleşen hastalarda 39 ± 11 mmHg, iyilik hali ile taburcu edilen hastalarda ise 39 ± 16 mmHg olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.242). Diğer EKO bulgularında da anlamlı farklılık izlenmedi. Hastanede ölüm gerçekleşen hastalarda ek

hastalık olarak SVO eşlik edenlerin sayısı 7 (%30), iyilik hali ile taburcu edilenlerde ise 16 (%13.6) olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.047) (Tablo 21).

Tablo 21. PTE grubunda hastanede ölüm gerçekleşen ve iyilik hali ile taburcu edilen hastaların bulguları

PTE (+) Hastalar	Hastanede Ölüm Gerçekleşen Hastalar	Taburcu Edilen Hastalar	P değeri
	Hasta Sayısı n (23)	Hasta Sayısı n (117)	
Yaş-ortanca (min-maks)	83 (57-99)	71 (19-93)	0.004
Cinsiyet (K/E)	14/9	76/41	0.708
EKO Bulguları			
D-septum	6 (%26)	36 (%31)	0.743
Sağ yapılarda dilatasyon	10 (%43)	44 (%37)	0.507
PAB-ortalama $\pm$ ss	39 $\pm$ 11	39 $\pm$ 16	0.242
EF-ortanca (min-maks)	55 (45-65)	60 (34-68)	0.187
Dopler USG			
DVT	13 (%57)	47 (%40)	0.190
Risk Faktörü			
İmmobilité	16 (%70)	69 (%59)	0.342
Son 3 ayda hospitalizasyon	6 (%26)	40 (%34)	0.450
DVT/PTE öyküsü	5 (%22)	27 (%23)	0.889
Malignite	6 (%26)	23 (%19.6)	0.487
Son 3 ay içinde cerrahi öyküsü	0	12 (%10.2)	0.108
Son 1 ay içinde travma öyküsü	1 (%4.3)	6 (%5.1)	0.569
Uzun süreli seyahat	0	6 (%5.1)	0.267
Gebelik	0	2 (%1.7)	0.528
Ek Hastalıklar			
Hipertansiyon	12 (%52)	57 (%49)	0.762
Malignite	6 (%26)	23 (%19.6)	0.487
SVO	7 (%30)	16 (%13.6)	0.047
Koroner arter hastalığı (KAH)	5 (%22)	15 (%12.8)	0.264
Alzheimer	3 (%13)	17 (%14.5)	0.852
Diabetes mellitus (DM)	4 (%17.3)	15 (%12.8)	0.558
Konjestif kalp yetmezliği	4 (%17.3)	9 (%7.6)	0.143
Atrial fibrilasyon (AF)	4 (%17.3)	9 (%7.6)	0.143
Astım	2 (%8.6)	11 (%9.4)	0.915
KOAH	2 (%8.6)	9 (%7.6)	0.870

Hastanede ölüm gerçekleşen hastaların başvurularındaki sistolik tansiyon ölçümlerine bakıldığında ortalanca değeri 100 mmHg (70-150), iyilik hali ile taburcu edilen hastaların ise 120 mmHg (80-190) olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Diyastolik tansiyon değerlerinin de benzer şekilde hastanede ölüm gerçekleşen olgularda daha düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0.004).

Hastaların başvuru anında alınan oda havası kan gazlarında SO₂ değerleri; hastanede ölüm gerçekleşen grupta 85 (80-94) iyilik hali ile taburcu edilen hastalarda ise 92 (75-99) olarak ölçüldü ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.019). Laktat değerleri ise hastanede ölüm gerçekleşen ve iyilik hali ile taburcu edilen hastalarda sırasıyla 1.6 mmol/L (0.9-69), 1.5 mmol/L (0.5-5.8) olarak hesaplandı, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.542). Hastaların troponin değerleri ölüm gerçekleşen grupta daha yüksek ölçülse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.248). Hastaların hastaneye başvuru anındaki nabız ve solunum sayısı değerleri; hastanede ölüm gerçekleşen grupta, iyilik hali ile taburcu edilen hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla; p=0.002, p=0.048).

Hastanede ölüm gerçekleşen ve iyilik hali ile taburcu edilen hastaların D-Dimer ortalamalarına bakıldığında ölüm gerçekleşen grupta 5640 ± 2600 µg/mL, iyilik hali ile taburcu edilen grupta ise 5465 ± 2869 µg/mL olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.263) (Tablo 22).

Tablo 22. PTE grubunda hastanede ölüm gerçekleşen ve iyilik hali ile taburcu edilen hastaların fizik muayene ve laboratuvar bulguları

PTE (+) Hastalar	Hastanede Ölüm Gerçekleşen Hastalar Hasta Sayısı n (23) Ortanca (min-maks)	Taburcu Edilen Hastalar Hasta Sayısı n (117) Ortanca (min-maks)	P değeri
Nabız	110 (50-160)	91 (55-140)	0.002
Sistolik Tansiyon	100 (70-150)	120 (80-190)	<0.001
Diastolik Tansiyon	60 (40-100)	80 (37-120)	0.004
Ateş	36.7 (36.5-38)	36.6 (36.1-38.6)	0.009
Solunum Sayısı	23 (16-40)	18 (16-40)	0.048
Arter Kan gazı			
Ph	7.40 (7.17-7.50)	7.44 (7.13-7.60)	0.057
PCO ₂ (mm/Hg)	35 (21-63)	32 (21-58)	0.200
PO ₂ (mm/Hg)	54 (46-77)	63 (72-99)	0.117
Saturasyon	85 (80-94)	92 (75-99)	0.019
Laktat (mmol/L)	1.6 (0.9-6.9)	1.5 (0.5-5.8)	0.542
Hemogram			
WBC (10 ³ /uL)	10.9 (6-28)	9 (2.8-26.6)	0.129
HGB (g/dL)	11.4 (9-16)	12.1 (7-16.7)	0.238
PLT-ortalama ± SS	201 ± 87	222 ± 77	0.243
Diğer			
Kreatin (mg/dL)	0.95 (0.4-2.6)	0.8 (0.3-7.1)	0.114
CRP (mg/L)	49(0-284)	15 (0-348)	0.094
D-dimer-ortalama ± SS	5640 ± 2600	5465 ± 2869	0.263
Troponin (µg/L)	0.05 (0.011-1559)	0.03 (0.003-1810)	0.248
WBC:lökosit, HGB:hemoglobin, PLT:platelet, CRP:C-reaktif protein, SS:standart sapma			

Çalışmamızda Wells skorlamasının “PTE olası” ve “PTE olası değil” olarak iki basamaklı sınıflaması kullanıldığında PTE tanısı konulan hastaların oranları; PTE olası grubunda %88, PTE olası değil grubunda %34 bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 23).

Tablo 23. PTE grubu ve kontrol grubu hastalarda iki basamaklı Wells skorlamasının karşılaştırılması

Wells Skorlaması	PTE Olası Değil ≤ 4	PTE olası >4	P değeri
	Hasta Sayısı n (162)	Hasta Sayısı n (95)	
PTE Grubu	56 (%34)	84 (%88)	<0.001
Kontrol Grubu	106 (%66)	11 (%12)	

Çalışmamızda Modifiye Geneva skorlamasının “PTE olası” ve “PTE olası değil” olarak iki basamaklı sınıflaması kullanıldığında kesinleşen PTE olgularının oranları; PTE olası grubunda %61, PTE olası değil grubunda %43 bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.005$) (Tablo 24).

Tablo 24. PTE grubu ve kontrol grubu hastalarda iki basamaklı modifiye Geneva skorlamasının karşılaştırılması

Modifiye Geneva Skorlaması	PTE Olası Değil <5	PTE olası ≥ 6	P değeri
	Hasta Sayısı n (99)	Hasta Sayısı n (158)	
PTE Grubu	43 (%43)	97 (%61)	0.005
Kontrol Grubu	56 (%57)	61 (%39)	

Çalışmamızda Padua skorlamasının “PTE olası” ve “PTE olası değil” olarak iki basamaklı sınıflaması kullanıldığında kesinleşen PTE olgularının oranları; PTE olası grubunda %61, PTE olası değil grubunda %41 bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.003$) (Tablo 25).

Tablo 25. PTE grubu ve kontrol grubu hastalarda iki basamaklı Padua skorlamasının karşılaştırılması

Padua Skorlaması	PTE Olası Değil ≤ 4	PTE olası >4	P değeri
	Hasta Sayısı n (81)	Hasta Sayısı n (176)	
PTE Grubu	33 (%41)	107 (%61)	0.003
Kontrol Grubu	48 (%59)	69 (%39)	

Klinik skorumaya yöntemlerine göre PTE olası olarak sınıflanan hastaların; Wells yöntemi ile %88'inin, modifiye Geneva yöntemi ile %61'inin ve Padua yöntemi ile %61'inin PTE tanısı aldığı görüldü. PTE olası değil olarak sınıflanan hastalarda ise Wells, modifiye Geneva ve Padua ile sırasıyla %34, %43 ve %41 oranında PTE tanısı aldıkları görüldü (Tablo 26).

Tablo 26. PTE tanısı alan olguların klinik olasılık gruplarına göre oranları

	PTE Olası Değil hasta grubunda PTE (+) tanı oranı (%) (n/N)	PTE Olası hasta grubunda PTE (+) tanı oranı (%) (n/N)
Wells	%34 (56/162)	%88 (84/95)
Modifiye Geneva	%43 (43/99)	%61 (97/158)
Padua	%41 (33/81)	%61 (107/176)

n: PTE (+) tanısı alan olguların sayısı, N: toplam olgu sayısı

Klinik skorumaya yöntemlerine göre pulmoner tromboemboli olası olarak sınıflanan hastalarda PTE olası olmayan hastalara göre D-dimer değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (Tablo 27).

Tablo 27. Wells, modifiye Geneva ve Padua skorlarına göre PTE olası olmayan ve PTE olası hastalarda D-dimer değerinin karşılaştırılması

	PTE Olası Olmayan Hastalarda D-dimer Ortanca (min-maks)	PTE Olası Hastalarda D-dimer Ortanca (min-maks)	P değeri
Wells	1690 (200-10000)	3760 (250-10000)	<0.001
Modifiye Geneva	1855 (200-10000)	2870 (200-10000)	0.028
Padua	1770 (200-10000)	2880 (250-10000)	0.023

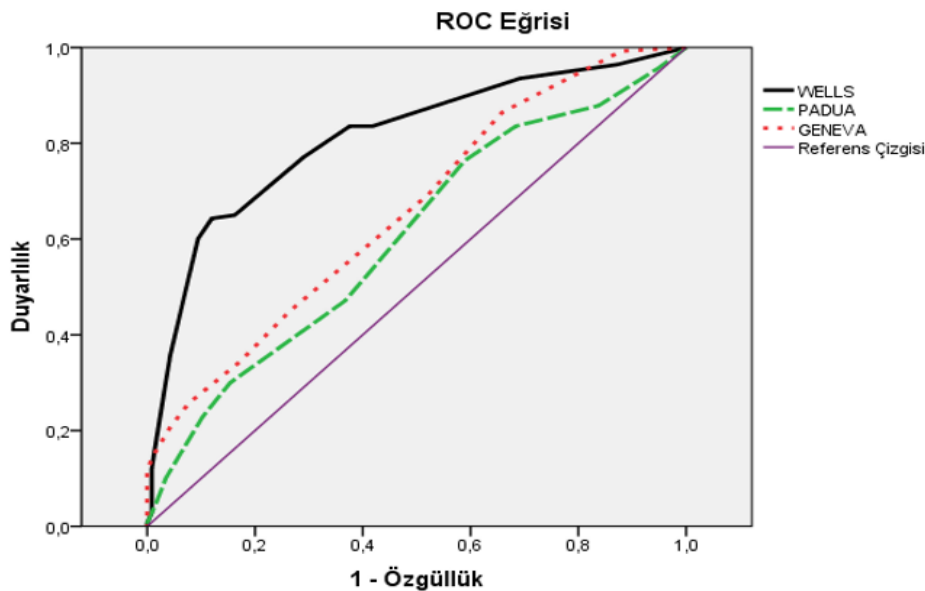
Çalışmamızdaki PTE tanısı kesinleşen olgular içerisinde en çok hastayı PTE olası olarak değerlendiren skorumaya %76 oran ile Padua skorlaması olurken, bu oran Wells ve

modifiye Geneva skorlamasında ise sırasıyla %60 ve %69 olarak hesaplandı. Kontrol grubu hastalarında ise en çok hastayı PTE olası değil olarak sınıflandıran skorlama %91 oran ile Wells skorlaması olurken, bu oran Padua ve modifiye Geneva skorlamasında sırasıyla %48 ve %41 olarak hesaplandı (Tablo 28).

Tablo 28. Wells, modifiye Geneva ve Padua skorlarına göre PTE olası ve PTE olası olmayan hastaların PTE grubunda ve kontrol grubunda dağılımları

	PTE Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
	Hasta Sayısı n (140)	Hasta Sayısı n (117)	
Wells Skorlaması			
PTE Olası (>4)	84 (%60)	11 (%9)	0.001
PTE Olası Değil (≤ 4)	56 (%40)	106 (%91)	
Modifiye Geneva Skorlaması			
PTE Olası (≥ 6)	97 (%69)	61 (%52)	0.005
PTE Olası Değil (<5)	43 (%31)	56 (%48)	
Padua Skorlaması			
PTE Olası (>4)	107 (%76)	69 (%59)	0.003
PTE Olası Değil (≤ 4)	33 (%24)	48 (%41)	

Wells, modifiye Geneva ve Padua skorlamalarında hastaların aldıkları puanları hesaplandı. Tanıya ulaşmadaki ayırıcı (eşik değer) değerlerinin saptanması ve birbirleriyle karşılaştırılması için ROC eğrileri oluşturuldu ve eğri altında kalan alanlar değerlendirildi.



Şekil 9. Klinik olasılık skorlamalarının ROC eğrileri

Grafiklerde eğri altında kalan alanın Wells yönteminde en fazla olduğu, daha sonra modifiye Geneva'nın yer aldığı, bu nedenle tanıya ulaşmada bu iki yöntemin Padua yöntemine göre daha değerli olduğu belirlendi (Wells için EAA:0.811, modifiye Geneva için EAA:0.659, Padua için EAA:0.606) (Tablo 29).

Tablo 29. Klinik olasılık skorlamalarının ROC eğrisine göre istatistiksel analizleri

	*EAA (%95GA)	P değeri
Wells	0.811 (0.758-0.864)	<0.001
Padua	0.606 (0.537-0.674)	0.004
Modifiye Geneva	0.659 (0.593-0.725)	<0.001
*EAA (eğri altında kalan alan), GA (güven aralığı)		

Çalışmamız sonucunda Wells, modifiye Geneva ve Padua skorlamalarının duyarlılıkları, özgüllükleri, pozitif prediktif değerleri ve negatif prediktif değerleri Tablo 30'da gösterilmiştir.

Tablo 30. Klinik olasılık skorlamalarının duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD oranları

	Duyarlılık%	Özgüllük%	PPD %	NPD %
Wells (>4)	60	91	88	65
Padua (>4)	47	63	61	50
Modifiye Geneva (>5)	69	48	61	57
D-Dimer (>500)	97	34	56	92
PPD:Pozitif prediktif değer, NPD:Negatif prediktif değer				

Çalışmamızda klinik olasılık skorlamaları ile PTE olası değil olarak değerlendirilen olgular, yaşa göre uyarlanmış negatif D-dimer ile kombine edildiğinde negatif prediktif değerlerin; Wells (≤ 4) için %97, Padua (≤ 4) için %89 ve modifiye Geneva (≤ 5) için %86 olduğu görülmüştür ve PTE'nin bu yöntem ile güvenli bir şekilde dışlanabileceği görülmüştür.

5. TARTIŞMA

Mortalitesi yüksek bir hastalık olan PTE’de hızlı tanı ve erken tedavi hayati bir öneme sahiptir. Spesifik semptom ve bulgularının olmaması hangi hastalarda ileri tetkik yapılması kararında, klinisyenlerin zorluklarla karşılaşmasına neden olmaktadır. Bu sorunun çözümü için klinik olasılık skorlamaları oluşturulmuştur. Çalışmamızda PTE tanısında kullanılan Wells ve modifiye Geneva klinik olasılık skorlamalarının ve hastanede yatan hastalar içerisinde VTE riski taşıyan hastaların belirlenmesi için kullanılan Padua skorlamasının PTE öngörüsündeki değerini belirlemek ve bu skorlamaların birbirleriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Yapılan analizlerde PTE’yi öngörmekte Wells skorlaması 1. sırada, modifiye Geneva skorlaması 2. sırada ve Padua skorlaması 3. sırada anlamlı olarak bulunmuştur.

Pulmoner tromboemboli insidansı özellikle 4. dekattan sonra yaş arttıkça artmakta olup yapılan çalışmalarda 80 yaş üzerinde 8-10 kata kadar arttığı gösterilmiştir [4, 8, 30, 148]. Hsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş dağılımını 66 ± 14 , Abul ve arkadaşlarının çalışmasında 64.4 ± 14.8 bulmuşlardır [149, 150]. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak PTE tanısı konulan 140 hastanın yaş ortalaması 74 (19-99) olup, 52 (%37) hastanın 80 yaş üzeri olduğu görüldü.

Çalışmamızda PTE saptanan hastaların 50’si(%36) erkek, 90’ı (%64) kadın hasta ağırlıktaydı. Yapılan çalışmalarda Choi WH ve ark. %59’u kadın, Bova ve ark. %65’i kadın, Keller ve ark. %61 kadın, Kostrubiec ve ark. %69’u, Yoshikawa Y ve ark. %61’i kadın olarak saptamışlar [151-155]. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde kadın oranı daha yüksek saptandı. Erkek cinsiyetin daha fazla bulunduğu çalışmalar da mevcuttur [156-158]. Ancak literatürde kadın hastalara özel risk faktörleri dışında (gebelik, oral kontraseptif kullanımı gibi) iki cinsiyet için VTE görülme oranının eşit olduğu gösterilmiştir [133, 159-161].

Kline JA ve arkadaşlarının PTE tanılı 3148 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada 2262 hastada nefes darlığı, 1584 hastada ploreteik göğüs ağrısı, 124 hastada senkop ve 107 hastada hemoptizi şikâyeti görülmüş. Bunlardan nefes darlığı ve hemoptizi istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ploreteik göğüs ağrısı ve senkop ise anlamlı bulunmamıştır [162]. Klok ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, 607 PTE hastasının 217’si (%36) (%95 GA 0.32 – 0.40) nefes darlığı şikâyeti ile acile başvurmuş olup, pulmoner emboli ve nefes darlığı arasında anlamlı ilişki gösterilmemiştir [163]. Le Gal ve arkadaşlarının çalışmasında,

göğüs ağrısı şikâyeti ile başvuran 965 hastanın 222'sinde (%23) PTE tanısı tespit edilmiş ve göğüs ağrısı ile PTE tanısı arasında anlamlı ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir [164]. Başka bir çalışmada başvuru şikâyeti hemoptizi olan 178 hastanın 23'ünde (%12.9) PTE saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir [165]. Çalışmamızda nefes darlığı şikâyetiyle başvuran 206 hastanın 114'ünde, göğüs ağrısı ile başvuran 56 hastanın 41'inde, hemoptizi şikâyetiyle başvuran 29 hastanın 11'inde ve senkop şikâyeti ile başvuran 34 hastanın 29'unda PTE tanısı konuldu. Çalışmamızda nefes darlığı ve hemoptizi anlamlı bulunmazken ($p=0.576$ ve $p=0.058$), göğüs ağrısı ve senkop anlamlı olarak bulunmuştur ($p=0.001$ ve $p<0.001$).

Özyurt S ve arkadaşlarının çalışmasında; 322 normotansif PTE tanılı hastanın 16'sında (%5) senkop saptanmış ve bunların 13'ü (%81) orta yüksek risk grubunda, 3'ü (%19) orta düşük risk grubunda bulunduğu görülmüştür. Düşük risk grubunda hasta olmadığı görülmüştür. Mortalite oranının diğer hastalara göre daha yüksek (%25'e karşı %11) olduğu bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Senkop'un PTE'nin şiddeti ile pozitif korelasyon göstermesine rağmen tek başına prognozu öngörmediği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda PTE hastaları içerisinde senkop ile başvuran 29 hastanın 8'inin (%28) yüksek risk sınıfında, 17'sinin (%59) orta-yüksek risk sınıfında, 3'ünün (%10) orta-düşük risk sınıfında ve 1'inin (%3) düşük risk sınıfında bulunduğu görüldü. Hastane içi mortalitenin ise benzer şekilde senkop ile başvuran hastalar içerisinde diğer PTE hastalarına göre daha yüksek (%20'ye karşı %15) olduğu görüldü.

Pulmoner tromboemboli de trombüs yükü, yüksek D-dimer düzeyi ve kötü prognoz ile ilişkilidir. PTE hastalarında yüksek D-dimer düzeyleri trombüsün proksimal yerleşiminden kaynaklanabileceği gibi trombüs yükünün şiddeti ile de ilişkili olabilir. Yüksek D-dimer düzeyleri mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [166, 167]. Ancak çalışmamızda PTE tanısı konulan hastalar içerisinde, hastanede ölüm gerçekleşen grupta, iyilik hali ile taburcu edilenlere göre D-dimer düzeyleri yüksek bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Posadas-Martinez ve arkadaşları tarafından yapılan 613 hastayı içeren tek merkezli prospektif bir çalışmada, Wells skorlamasının dikotomize yönteminin duyarlılığı %65, özgüllüğü %81 ve EAA ise 0.79 (%95 GA 0.75-0.82) olarak bulunmuştur [168].

Van Es ve arkadaşları tarafından yapılan 7268 PTE şüpheli hastayı içeren bir meta-analizde Wells skorlamasına göre PTE olası değerlendirilen 2045 hastanın 858'inde, PTE

olası değil olarak değerlendirilen 5223 hastanın 783'ünde PTE bulunmuştur. Bu çalışmada Wells skorlamasının dikotomize yönteminin duyarlılığı %53, özgüllüğü %79 ve EAA ise 0.73 (%95 GA 0.72-0.75) olarak bulunmuştur [169].

Gruettner ve arkadaşlarının yapmış olduğu acil servis başvurusunda PTE şüpheli olarak değerlendirilen 326 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada Wells skoru için EAA 0.68 (%95 GA 0.58-0.77) ve modifiye Geneva skoru için EAA 0.64 (%95 GA 0.54-0.73) olarak bulunmuştur [170].

Penaloza ve arkadaşları tarafından PTE şüpheli 339 hasta üzerine yapılan prospektif bir çalışmada Wells skoru ve Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skoru karşılaştırılmıştır. Wells Sorlamasına göre PTE olası olarak değerlendirilen 104 hastanın 46'sında; PTE olası değil olarak değerlendirilen 235 hastanın 19'unda PTE tanısı konulmuştur. Bu sonuçlarla Wells skorlamasının dikotomize yöntemi için duyarlılığı %70, özgüllüğü %78 olarak bulunmuştur. Mevcut hastalar Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skoru ile değerlendirildiğinde PTE olası olarak değerlendirilen 115 hastanın 43'ünde; PTE olası değil olarak değerlendirilen 224 hastanın 22'sinde PTE tanısı konulmuştur. Bu sonuçlarla Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skorunun dikotomize yöntemi için duyarlılığı %66, özgüllüğü %72 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak iki klinik skorlama da anlamlı olmakla birlikte duyarlılık ve özgüllük açısından Wells Skorlaması daha üstün bulunmuştur. Wells Skoru ve Basitleştirilmiş Modifiye Geneva Skoru için EAA değerleri sırasıyla 0.85 (%95 GA 0.81 ila 0.89) ve 0.76 (%95 GA 0.71 ila 0.80, $p=0.005$) olarak bulunmuştur [71].

Hollanda'da PTE şüphesi ile başvuran 807 hasta üzerinde Douma ve arkadaşlarının yürüttüğü prospektif çok merkezli bir çalışmada Wells ve Modifiye Geneva skorlamaları ve basitleştirilmiş modelleri incelenmiş ve kendi aralarında karşılaştırılmıştır. PTE için 4 klinik skorlamanın karşılaştırıldığı kapsamlı bir çalışma olması nedeniyle önem taşıyan bu çalışmada Wells skorlamasının dikotomize yönteminin duyarlılığı %52, özgüllüğü %80 ve EAA ise 0.73 (%95 GA 0.69-0.77) olarak bulunmuştur. Modifiye Geneva skoru'nun duyarlılığı %52, özgüllüğü %75 ve EAA ise 0.70 (%95 GA 0.65-0.74) olarak bulunmuştur [61].

Shen ve arkadaşlarının yapmış olduğu en sık kullanılan klinik olasılık skorlamaları olan Wells ve modifiye Geneva'nın tanısallı doğruluğunu değerlendirmeyi amaçladıkları meta-analiz çalışmasında Wells skoru'nun duyarlılığı %63- 79, özgüllüğü %48- 90 arasında olarak değerlendirilmiş ve EAA ise 0.778 (%95 GA 0.740–0.818) olarak bulunmuştur.

Modifiye Geneva skoru'nun duyarlılığı %55- 73, özgüllüğü %51- 89 ve EAA ise 0.693 (%95 GA 0.653–0.736) olarak bulunmuştur [171]. Bizim çalışmamızda Wells ve modifiye Geneva skorlamalarının duyarlılıkları sırasıyla %60 ve %69, özgüllükleri ise sırasıyla %91 ve %48 olarak hesaplandı.

Wong ve arkadaşları'nın çalışmasında Wells skor'un yaygın olarak kullanıldığı fakat öznel olduğu vurgulanmış ve modifiye Geneva skoru ile karşılaştırılmıştır. Wells Skorunun özgüllüğü %67.5 (%95 GA 57.4–77.6), modifiye Geneva puanından %47.0 (%95 GA 36.3–57.7, $p= 0.002$) önemli ölçüde yüksek ve anlamlı bulunmuştur [172].

Di Marca ve arkadaşlarının, Wells ve modifiye Geneva skorlamalarını hastanede yatan ve çeşitli komorbiditeleri olan yaşlı erişkinlere uygulanabilirliğini değerlendirmeyi amaçlayan çalışmalarında Wells skoru için EAA 0.79 (%95 GA 0.67–0.91) ve modifiye Geneva skoru'nun EAA ise 0.71 (%95 GA 0.58–0.84) olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) [173].

Guo XJ ve arkadaşlarının çalışmasında Wells ve modifiye Geneva skorlarının pozitif prediktif değerleri sırasıyla %83.8 ve %61.3 iken, negatif prediktif değerleri ise sırasıyla %85 ve %80 olarak hesaplanmış. EAA ise Wells için 0.823 (95% GA 0.710-0.976), modifiye Geneva için 0.661 (95% GA 0.631-0.983) bulunmuştur [174]. Bizim çalışmamızda Wells ve modifiye Geneva skorlarının pozitif prediktif değerleri sırasıyla %88 ve %61, negatif prediktif değerler ise sırasıyla %65 ve %57 olarak hesaplandı. EAA ise Wells için 0.811 (%95 GA 0.758-0.864), modifiye Geneva için 0.659 (%95 GA 0.593-0.725) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı oldukları görüldü ($p<0.001$, $p<0.001$).

Padua skoru ilk olarak Barbar ve ark. tarafından hastanede yatan hastalarda, VTE riski altında bulunan hastalar için bir risk değerlendirme modeli olarak tanıtılmıştır [64]. Kucher ve arkadaşları Padua skorunu, hastanede yatan hastalarda profilaksiyi teşvik etmek için hasta veritabanına bağlı bir bilgisayar programı ile kullanmışlar. Bu program ile yüksek risk altındaki hastalar için takip eden klinisyenlerini bilgilendirmenin; profilaksi kullanımında artışa ve VTE gelişiminin azalmasına katkı sağladığını göstermişlerdir [175]. Kandagatla ve arkadaşları ise Padua skorunu PTE'yi öngörmede test etmeyi amaçladıkları 1067 hastayı kapsayan çalışmalarında EAA 0.64 (%95 GA 0.60-0.69, $p = 0.046$) olarak bulunmuştur. Padua puanı 4 eşik değeri için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %57.3 ve %66.8 bulunmuştur. Pozitif prediktif ve negatif prediktif değerler ise sırasıyla %22.6 ve %88.2 olarak bulunmuştur [65]. Çalışmamızda Padua skorlamasının 4 sınır değeri için duyarlılık

ve özgüllük sırasıyla %47 ve %63 olarak bulunmuştur. EAA değeri 0.606 (%95 GA 0.537-0.674) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,004$). Pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri ise sırasıyla %61 ve %50 olarak hesaplandı.

Wells PS ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada düşük klinik olasılık ile negatif D-dimer birlikteliğinin PTE'yi güvenli bir şekilde dışladığı gösterilmiştir. Çalışmalarında düşük klinik olasılık ve D-dimer değeri negatif olan 437 hastanın sadece 1'inde pulmoner emboli gösterilmiş ve bu kombine yöntem ile negatif prediktif değer %99.5 (%95 GA %99.1-%100) olarak bulunmuştur [57]. Yapılan birçok çalışmada normal D-dimer değeri ve düşük bir klinik olasılık skorunun kombinasyonu ile PTE'nin güvenle dışlanabileceği gösterilmiştir [123, 176-182]. Bizim çalışmamızda da PTE olası değil olarak sınıflandırılan vakalar, yaşa göre uyarlanmış negatif D-dimer ile kombine edildiğinde negatif prediktif değerler; Wells (≤ 4) için %97, Padua (≤ 4) için %89 ve modifiye Geneva (≤ 5) için %86 olarak hesaplanmıştır ve PTE'nin daha güvenli bir şekilde dışlanabildiği görülmüştür.

Wells skoru, klinisyen kararına bağlı öznel bir kriterin varlığı, "alternatif bir tanı olasılığı" nedeniyle tartışılmakta ve klinisyenler arasında uygulama farklılıklarına neden olabileceği düşünülmektedir [65, 172, 183]. Buna ek olarak bu öznel bileşenin PTE'yi öngörmeye toplam puana katkısını bulmayı amaçlayan bir çalışmada; toplam puanın öncelikle bu öznel kriterden oluştuğu gösterilmiş [184]. Tüm bunlar düşünüldüğünde bu kriterin PTE'yi öngörme olasılığını; eğitim ve deneyime göre değiştirecek olmasına rağmen, yapılan çalışmalarda Wells skorunun hem duyarlılık hem de özgüllük açısından diğer skorlamalara göre daha yüksek değerlere sahip olması, genel olarak PTE şüphesinde klinisyen kararının çok önemli olduğunu göstermektedir. Modifiye Geneva ve Padua skoru ise tamamen objektif kriterler içermektedir.

Pulmoner tromboembolinin yaşla birlikte görülme sıklığının da arttığı düşünüldüğünde, Wells skorunda yaş kriterinin olmaması yaşlı popülasyondaki hastaları değerlendirmede bir eksiklik olarak düşünülmektedir. Skorlamaya “yaş” kriteri eklenmesi skorlamanın gücünü daha da arttıracaktır.

Çalışmamızda altta yatan risk faktörleri içerisinde en sık görülen neden immobilizasyon (%60) olduğu görüldü. Modifiye Geneva skorunda immobilizasyon durumunu değerlendiren bir kriter olmaması, immobilizasyonun daha sık görüldüğü yaşlı popülasyondaki PTE'yi öngörme gücünde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

- Pulmoner tromboemboli hastalarında en çok görülen başvuru şikayetleri nefes darlığı, göğüs ağrısı ve senkop olarak tespit edilmiştir.
- Pulmoner tromboemboli hastalarında tespit edebildiğimiz risk faktörlerinden en sık görüleni %60 ile immobilizasyon olup onu %32 ile son 3 ayda hospitalizasyon takip etmektedir. DVT/PTE öyküsü ve malignite de diğer sık görülen risk faktörleri arasındadır.
- Pulmoner tromboemboli saptanan hastalarda yapılan alt ekstremitte KDU değerlendirmesinde 140 hastanın 67'sinde (%47.8) eşlik eden DVT saptanmıştır.
- Pulmoner tromboemboli tanısı alan 23 hastada hastanede yattıkları süre içerisinde ölüm gerçekleşti. Hastanede ölüm gerçekleşen hastalarda ortalama yaş değeri iyilik hali ile taburcu edilen hastalardan anlamlı olarak yüksektir (83'e karşı 71).
- Ek hastalık olarak SVO öyküsü hastanede ölüm gerçekleşen hastalarda iyilik hali ile taburcu edilen hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%30'a karşı %13).
- Çalışmamızda Wells ve Modifiye Geneva ve Padua skorlamalarının pozitif prediktif değerleri sırasıyla %88, %61 ve %61 ve negatif prediktif değerleri ise sırasıyla %65, %57 ve %50 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlarla Wells skorlamasında >4 puan alan hastalarda %88 ihtimalle PTE'yi gösterdiği bulunmuştur.
- Çalışmamızda PTE olası değil olarak sınıflandırılan vakalar, yaşa göre uyarlanmış negatif D-dimer ile kombine edildiğinde negatif prediktif değerlerin; Wells (≤ 4) için %65'ten %97'ye, Padua (≤ 4) için %50'den %89'a ve modifiye Geneva (≤ 5) için %57'den %86'ya yükseldiği görülmüştür.
- Wells ve Modifiye Geneva ve Padua klinik skorlamalarının PTE için duyarlılıkları sırasıyla %60, %69 ve %47, özgüllükleri ise sırasıyla %91, %48 ve %63 olarak hesaplandı.
- Wells skorlamasının EAA, PPD, NPD ve özgüllük değerlerinin diğer iki skorlamaya göre daha yüksek olduğu görülmüştür.
- Çalışmamız sonucunda Padua skorlamasının PTE öngörüsünde etkin olmadığı görülmüştür.

7. KAYNAKÇA

1. General OotS, Prevention OoD, Promotion H, Control CfD, Prevention, Health NIO. The Surgeon General's call to action to prevent and decrease overweight and obesity. 2001.
2. Arseven O, Kurt E, İtil O, Bingöl Z. Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları Ders Kitabı 3. Baskı. Ocak, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2020.
3. Wendelboe AM, McCumber M, Hylek EM, Buller H, Weitz JI, Raskob G. Global public awareness of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2015;13(8):1365-71. Epub 2015/06/19. doi: 10.1111/jth.13031. PubMed PMID: 26084415.
4. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res.* 2016;118(9):1340-7. Epub 2016/04/30. doi: 10.1161/circresaha.115.306841. PubMed PMID: 27126645.
5. 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. Epub 2014/10/12. doi: 10.1161/atvbaha.114.304488. PubMed PMID: 25304324.
6. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism: an update. *Journal of the American College of Cardiology.* 2016;67(8):976-90.
7. 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. Epub 2010/06/16. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03938.x. PubMed PMID: 20546118.
8. Control CfD, Prevention. Venous thromboembolism in adult hospitalizations-United States, 2007-2009. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* 2012;61(22):401-4.
9. Heit JA. The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2008;28(3):370-2. doi: doi:10.1161/ATVBAHA.108.162545.
10. ENGBERS MJ, VAN HYLCKAMA VLIEG A, ROSENDAAL FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2010;8(10):2105-12. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03986.x>.
11. Roach R, Cannegieter S, Lijfering W. Differential risks in men and women for first and recurrent venous thrombosis: the role of genes and environment. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2014;12(10):1593-600.
12. Zhao H, Li Y, Wu M, Ren W, Ji C, Miao H, et al. Seasonal variation in the frequency of venous thromboembolism: An updated result of a meta-analysis and systemic review. *Phlebology.* 2020;35(7):480-94. doi: 10.1177/0268355519897650. PubMed PMID: 32036737.
13. 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. Epub 2018/03/15. doi: 10.1160/th17-08-0531. PubMed PMID: 29536465.
14. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(2):162-70. Epub 2016/01/23. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.060. PubMed PMID: 26791063.
15. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja K-P, Münzel T, Konstantinides SV, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *European Heart Journal*. 2019;41(4):522-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehz236.
 16. Søgaaard KK, Schmidt M, Pedersen L, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Circulation*. 2014;130(10):829-36. Epub 2014/06/28. doi: 10.1161/circulationaha.114.009107. PubMed PMID: 24970783.
 17. Nieto JA, Vicente JA, Prieto LM, Jiménez D, Bikdeli B, Rivas A, et al. Thirty-day outcomes in patients with acute pulmonary embolism who discontinued anticoagulant therapy before 90 days. *American Heart Journal*. 2018;206:1-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.08.014>.
 18. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, Kamphuisen PW, Kramer MHH, Laterveer L, et al. The Natural Course of Hemodynamically Stable Pulmonary Embolism: Clinical Outcome and Risk Factors in a Large Prospective Cohort Study. *Chest*. 2007;131(2):517-23. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.05-2799>.
 19. Alotaibi GS, Wu C, Senthilselvan A, McMurtry MS. Secular Trends in Incidence and Mortality of Acute Venous Thromboembolism: The AB-VTE Population-Based Study. *Am J Med*. 2016;129(8):879.e19-25. Epub 2016/03/02. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.01.041. PubMed PMID: 26925811.
 20. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *British Journal of Haematology*. 2008;143(2):180-90. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07323.x>.
 21. Bertina RM. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost*. 2001;86(1):92-103. Epub 2001/08/07. PubMed PMID: 11487047.
 22. İPEKÇİ A. Pulmoner Emboli 2019. *Phoenix Medical Journal*. 2019;1(1):51-63.
 23. Ishaaya E, Tapson VF. Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *F1000Res*. 2020;9. Epub 2020/02/13. doi: 10.12688/f1000research.21347.1. PubMed PMID: 32047618; PubMed Central PMCID: PMC6993831.
 24. 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. Epub 2012/07/18. doi: 10.3324/haematol.2012.069195. PubMed PMID: 22801962; PubMed Central PMCID: PMC3561441.
 25. Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls. *Thromb Haemost*. 2009;102(2):360-70. Epub 2009/08/05. doi: 10.1160/th09-01-0013. PubMed PMID: 19652888.
 26. Germain M, Chasman DI, de Haan H, Tang W, Lindström S, Weng LC, et al. Meta-analysis of 65,734 individuals identifies TSPAN15 and SLC44A2 as two susceptibility loci for venous thromboembolism. *Am J Hum Genet*. 2015;96(4):532-42. Epub 2015/03/17. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.01.019. PubMed PMID: 25772935; PubMed Central PMCID: PMC4385184.

27. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost.* 1997;77(3):444-51. Epub 1997/03/01. PubMed PMID: 9065991.
28. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med.* 2003;138(2):128-34. Epub 2003/01/17. doi: 10.7326/0003-4819-138-2-200301210-00014. PubMed PMID: 12529095.
29. Ben-Tal O, Zivelin A, Seligsohn U. The relative frequency of hereditary thrombotic disorders among 107 patients with thrombophilia in Israel. *Thromb Haemost.* 1989;61(1):50-4. Epub 1989/02/28. PubMed PMID: 2526386.
30. 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. Epub 2019/09/11. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405. PubMed PMID: 31504429.
31. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):154-64. Epub 2016/01/19. doi: 10.1007/s11239-015-1316-1. PubMed PMID: 26780744; PubMed Central PMCID: PMC4715840.
32. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;49(4):618-29. Epub 2020/04/06. doi: 10.1007/s11239-020-02090-y. PubMed PMID: 32248336; PubMed Central PMCID: PMC7182628.
33. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *Jama.* 1997;277(8):642-5. Epub 1997/02/26. PubMed PMID: 9039882.
34. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2008;358(10):1037-52. Epub 2008/03/07. doi: 10.1056/NEJMra072753. PubMed PMID: 18322285.
35. van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, Eskes TK, de Graeff PA, van der Meer J. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. *Arch Intern Med.* 2007;167(3):282-9. Epub 2007/02/14. doi: 10.1001/archinte.167.3.282. PubMed PMID: 17296885.
36. Bartlett MA, Mauck KF, Stephenson CR, Ganesh R, Daniels PR. Perioperative Venous Thromboembolism Prophylaxis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(12):2775-98. Epub 2020/12/06. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.015. PubMed PMID: 33276846.
37. O'Donnell M, Weitz JI. Thromboprophylaxis in surgical patients. *Can J Surg.* 2003;46(2):129-35. Epub 2003/04/15. PubMed PMID: 12691354; PubMed Central PMCID: PMC3211697.
38. Deger C, Ozdemir O, Bozkurt K, Demir M, Ince B, Kultursay H, et al. The cost-of-disease of deep venous thrombosis and its short-and long-term clinical consequences in turkey: An expert panel approach for estimation of costs. *Value in Health.* 2013;16(3):A282.

39. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, Avritscher EB, Kurtin D, Hamblin L, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med.* 2004;164(15):1653-61. Epub 2004/08/11. doi: 10.1001/archinte.164.15.1653. PubMed PMID: 15302635.
40. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):484-90. Epub 2006/01/20. doi: 10.1200/jco.2005.03.8877. PubMed PMID: 16421425.
41. Gross CP, Galusha DH, Krumholz HM. The impact of venous thromboembolism on risk of death or hemorrhage in older cancer patients. *J Gen Intern Med.* 2007;22(3):321-6. Epub 2007/03/16. doi: 10.1007/s11606-006-0019-x. PubMed PMID: 17356962; PubMed Central PMCID: PMC1824718.
42. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood.* 2009;113(17):3911-7. Epub 2008/12/18. doi: 10.1182/blood-2008-08-175745. PubMed PMID: 19088376; PubMed Central PMCID: PMC1824718.
43. Hultcrantz M, Björkholm M, Dickman PW, Landgren O, Derolf Å R, Kristinsson SY, et al. Risk for Arterial and Venous Thrombosis in Patients With Myeloproliferative Neoplasms: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2018;168(5):317-25. Epub 2018/01/18. doi: 10.7326/m17-0028. PubMed PMID: 29335713; PubMed Central PMCID: PMC1824718.
44. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162(11):1245-8. Epub 2002/06/01. doi: 10.1001/archinte.162.11.1245. PubMed PMID: 12038942.
45. Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, Valle R, Barrón M, Guil M, et al. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. *Chest.* 2008;133(1):143-8. Epub 2007/10/11. doi: 10.1378/chest.07-1432. PubMed PMID: 17925416.
46. Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343(25):1846-50. Epub 2000/12/16. doi: 10.1056/nejm200012213432504. PubMed PMID: 11117976.
47. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med.* 1992;327(16):1128-33. Epub 1992/10/15. doi: 10.1056/nejm199210153271604. PubMed PMID: 1528208.
48. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med.* 1994;331(24):1601-6. Epub 1994/12/15. doi: 10.1056/nejm199412153312401. PubMed PMID: 7969340.
49. Bertoletti L, Quenet S, Mismetti P, Hernández L, Martín-Villasclaras JJ, Tolosa C, et al. Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD. *Eur Respir J.* 2012;39(4):862-8. Epub 2011/09/03. doi: 10.1183/09031936.00058811. PubMed PMID: 21885395.

50. Miniati M, Cenci C, Monti S, Poli D. Clinical presentation of acute pulmonary embolism: survey of 800 cases. *PLoS One*. 2012;7(2):e30891. Epub 2012/03/03. doi: 10.1371/journal.pone.0030891. PubMed PMID: 22383978; PubMed Central PMCID: PMC3288010.
51. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323-33. Epub 2014/08/12. doi: 10.1016/s2214-109x(14)70227-x. PubMed PMID: 25103301.
52. POMP ER, LENSELINK AM, ROSENDAAL FR, DOGGEN CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6(4):632-7. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02921.x>.
53. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):1-7. Epub 1996/07/01. doi: 10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001. PubMed PMID: 8644983.
54. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003;362(9383):523-6. Epub 2003/08/23. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14111-6. PubMed PMID: 12932383.
55. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest*. 1997;112(4):974-9. Epub 1997/10/23. doi: 10.1378/chest.112.4.974. PubMed PMID: 9377961.
56. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012;25(3):243-51. Epub 2012/09/11. doi: 10.1016/j.beha.2012.07.004. PubMed PMID: 22959541.
57. 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. Epub 2001/07/17. doi: 10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00010. PubMed PMID: 11453709.
58. 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. Epub 2001/01/09. doi: 10.1001/archinte.161.1.92. PubMed PMID: 11146703.
59. 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. Epub 2008/01/25. doi: 10.1160/th07-05-0321. PubMed PMID: 18217159.
60. 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. Epub 2008/10/29. doi: 10.1001/archinte.168.19.2131. PubMed PMID: 18955643.
61. 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. Epub 2011/06/08. doi: 10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00002. PubMed PMID: 21646554.

62. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* 2009;101(5):886-92. Epub 2009/05/01. PubMed PMID: 19404542.

63. Robert-Ebadi H, Mostaguir K, Hovens MM, Kare M, Verschuren F, Girard P, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism: prospective validation of the simplified Geneva score. *J Thromb Haemost.* 2017;15(9):1764-9. Epub 2017/07/09. doi: 10.1111/jth.13770. PubMed PMID: 28688113.

64. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8(11):2450-7. Epub 2010/08/27. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x. PubMed PMID: 20738765.

65. Kandagatla P, Goranta S, Antoine H, Marashi SM, Schmoekel N, Gupta AH. PADUA score as a predictor for pulmonary embolism: a potential strategy for reducing unnecessary imaging. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;47(4):566-71. Epub 2019/01/07. doi: 10.1007/s11239-018-01801-w. PubMed PMID: 30612328.

66. Arseven O, Bingöl Z, Çöplü L, Erol S, Oğuzülgen İ, NG. O, et al. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu, 2021. Ocak, Optimus Yayıncılık. 2021.

67. 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. Epub 1991/09/01. doi: 10.1378/chest.100.3.598. PubMed PMID: 1909617.

68. 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. Epub 2003/08/26. doi: 10.1016/s0002-9343(03)00328-0. PubMed PMID: 12935827.

69. 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. Epub 2002/04/03. doi: 10.1001/archinte.162.7.747. PubMed PMID: 11926847.

70. 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. Epub 2006/04/08. PubMed PMID: 16601844.

71. Penalzoza A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, G LEG, Quentin-Georget S, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1291-6. Epub 2012/05/10. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04769.x. PubMed PMID: 22568451.

72. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg*

Med. 2011;19:74. Epub 2011/12/29. doi: 10.1186/1757-7241-19-74. PubMed PMID: 22202128; PubMed Central PMCID: PMC3292838.

73. Vanni S, Socci F, Pepe G, Nazerian P, Viviani G, Baioni M, et al. High plasma lactate levels are associated with increased risk of in-hospital mortality in patients with pulmonary embolism. *Acad Emerg Med*. 2011;18(8):830-5. Epub 2011/08/17. doi: 10.1111/j.1553-2712.2011.01128.x. PubMed PMID: 21843218.

74. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1670-7. Epub 2009/03/28. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819fcf68. PubMed PMID: 19325467.

75. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(5):1632-6. Epub 2000/11/18. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00905-0. PubMed PMID: 11079669.

76. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2003;123(6):1947-52. Epub 2003/06/11. doi: 10.1378/chest.123.6.1947. PubMed PMID: 12796172.

77. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007;116(4):427-33. Epub 2007/07/04. doi: 10.1161/circulationaha.106.680421. PubMed PMID: 17606843.

78. 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. Epub 2007/10/24. doi: 10.1378/chest.07-1231. PubMed PMID: 17951624.

79. 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. Epub 2003/06/18. doi: 10.1016/s0735-6757(02)42257-7. PubMed PMID: 12811708.

80. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(9):907-13. Epub 2016/07/19. doi: 10.1016/j.echo.2016.05.016. PubMed PMID: 27427291.

81. 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. Epub 1999/04/20. doi: 10.1148/radiology.210.3.r99mr41689. PubMed PMID: 10207468.

82. Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(4):452-8. Epub 2013/03/30. doi: 10.1055/s-0033-1334145. PubMed PMID: 23539415.

83. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Otero R, et al. [Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism]. *Arch*

Bronconeumol. 2004;40(12):580-94. Epub 2004/12/03. doi: 10.1016/s1579-2129(06)60379-0. PubMed PMID: 15574273.

84. 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. Epub 2005/10/06. doi: 10.1186/1471-2342-5-6. PubMed PMID: 16202135; PubMed Central PMCID: PMC1262723.

85. 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. Epub 1998/12/29. doi: 10.7326/0003-4819-129-12-199812150-00009. PubMed PMID: 9867760.

86. 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. Epub 2016/07/06. doi: 10.1111/jth.13407. PubMed PMID: 27377039.

87. 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. Epub 2008/04/22. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60594-2. PubMed PMID: 18424324.

88. 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. Epub 1998/02/06. doi: 10.1136/bmj.316.7124.17. PubMed PMID: 9451260; PubMed Central PMCID: PMC12665362.

89. Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Lamorte A, Grifoni S, Vanni S. Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. *Intern Emerg Med*. 2018;13(4):567-74. Epub 2017/05/26. doi: 10.1007/s11739-017-1681-1. PubMed PMID: 28540661.

90. 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. Epub 1990/05/23. doi: 10.1001/jama.1990.03440200057023. PubMed PMID: 2332918.

91. Mayo JR, Remy-Jardin M, Müller NL, Remy J, Worsley DF, Hossein-Foucher C, et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology*. 1997;205(2):447-52. Epub 1997/11/14. doi: 10.1148/radiology.205.2.9356627. PubMed PMID: 9356627.

92. 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. Epub 2006/06/02. doi: 10.1056/NEJMoa052367. PubMed PMID: 16738268.

93. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010;152(7):434-43, w142-3. Epub 2010/04/07. doi: 10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00008. PubMed PMID: 20368649; PubMed Central PMCID: PMC126318428.

94. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost.* 2012;10(5):743-50. Epub 2012/02/11. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04652.x. PubMed PMID: 22321816.
95. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, Kumar AB, Davis SJ, Fallon MJ, et al. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology.* 1999;210(2):353-9. Epub 1999/04/20. doi: 10.1148/radiology.210.2.r99fe53353. PubMed PMID: 10207414.
96. 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. Epub 2000/11/04. doi: 10.1148/radiology.217.2.r00nv01447. PubMed PMID: 11058644.
97. 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. Epub 2014/04/11. doi: 10.1056/NEJMoa1302097. PubMed PMID: 24716681.
98. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008;100(5):943-8. Epub 2008/11/08. doi: 10.1160/th08-05-0285. PubMed PMID: 18989542.
99. Jiménez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E, et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest.* 2007;132(1):24-30. Epub 2007/07/13. doi: 10.1378/chest.06-2921. PubMed PMID: 17625081.
100. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011;378(9785):41-8. Epub 2011/06/28. doi: 10.1016/s0140-6736(11)60824-6. PubMed PMID: 21703676.
101. 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. Epub 2010/08/11. doi: 10.1001/archinternmed.2010.199. PubMed PMID: 20696966.
102. 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. Epub 2011/08/19. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04469.x. PubMed PMID: 21848693.
103. 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. Epub 2012/02/14. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.10.015. PubMed PMID: 22325236.
104. 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. Epub 1997/11/14. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00319-7. PubMed PMID: 9350909.

105. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006;113(4):577-82. Epub 2006/01/25. doi: 10.1161/circulationaha.105.592592. PubMed PMID: 16432055.
106. 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. Epub 1999/05/05. doi: 10.1016/s0140-6736(98)07534-5. PubMed PMID: 10227218.
107. 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. Epub 2005/08/10. doi: 10.1001/archinte.165.15.1777. PubMed PMID: 16087827.
108. Bikdeli B, Lobo JL, Jiménez D, Green P, Fernández-Capitán C, Bura-Riviere A, et al. Early Use of Echocardiography in Patients With Acute Pulmonary Embolism: Findings From the RIETE Registry. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):e009042. Epub 2018/10/30. doi: 10.1161/jaha.118.009042. PubMed PMID: 30371152; PubMed Central PMCID: PMC6201438.
109. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart*. 1997;77(4):346-9. Epub 1997/04/01. doi: 10.1136/hrt.77.4.346. PubMed PMID: 9155614; PubMed Central PMCID: PMC6201438.
110. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J*. 2011;32(13):1657-63. Epub 2011/04/21. doi: 10.1093/eurheartj/ehr108. PubMed PMID: 21504936.
111. Post F, Mertens D, Sinning C, Peetz D, Münzel T. Decision for aggressive therapy in acute pulmonary embolism: implication of elevated troponin T. *Clin Res Cardiol*. 2009;98(6):401-8. Epub 2009/04/10. doi: 10.1007/s00392-009-0017-1. PubMed PMID: 19357804.
112. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jäckle S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2002;106(10):1263-8. Epub 2002/09/05. doi: 10.1161/01.cir.0000028422.51668.a2. PubMed PMID: 12208803.
113. Douketis JD, Leeuwenkamp O, Grobara P, Johnston M, Söhne M, Ten Wolde M, et al. The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2005;3(3):508-13. Epub 2005/03/08. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01189.x. PubMed PMID: 15748241.
114. Alonso Martínez JL, Annicchérigo Sánchez FJ, Urbieta Echezarreta MA, García Sanchotena JL, Ezcurra Ibáñez M, Lasa Inchausti B. [Clinical usefulness of troponin I in acute pulmonary embolism]. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(6):201-5. Epub 2009/06/23. doi: 10.1016/j.medcli.2009.03.031. PubMed PMID: 19539962.
115. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW, Jr., Haghi D, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J*. 2012;39(4):919-26. Epub 2011/10/04. doi: 10.1183/09031936.00088711. PubMed PMID: 21965223.

116. Wyzgał A, Koć M, Pachó S, Bielecki M, Wawrzyniak R, Kostrubiec M, et al. Plasma copeptin for short term risk stratification in acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(4):563-8. Epub 2015/10/07. doi: 10.1007/s11239-015-1284-5. PubMed PMID: 26438275.
117. Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thromboembolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med*. 2013;61(3):330-8. Epub 2013/01/12. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.10.022. PubMed PMID: 23306454.
118. 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. Epub 2008/09/02. doi: 10.1093/eurheartj/ehn310. PubMed PMID: 18757870.
119. 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. Epub 2006/12/13. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02328.x. PubMed PMID: 17155963.
120. 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. Epub 2006/02/08. doi: 10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004. PubMed PMID: 16461960.
121. 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. Epub 2006/06/07. doi: 10.7326/0003-4819-144-11-200606060-00007. PubMed PMID: 16754923.
122. Anderson DR, Kovacs MJ, Dennie C, Kovacs G, Stiell I, Dreyer J, et al. Use of spiral computed tomography contrast angiography and ultrasonography to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department. *J Emerg Med*. 2005;29(4):399-404. Epub 2005/10/26. doi: 10.1016/j.jemermed.2005.05.010. PubMed PMID: 16243195.
123. Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, van der Heul C, Büller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med*. 2002;162(14):1631-5. Epub 2002/07/19. doi: 10.1001/archinte.162.14.1631. PubMed PMID: 12123408.
124. Sohne M, Kruip MJ, Nijkeuter M, Tick L, Kwakkel H, Halkes SJ, et al. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2006;4(5):1042-6. Epub 2006/05/13. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01918.x. PubMed PMID: 16689757.
125. Kruip MJ, Söhne M, Nijkeuter M, Kwakkel-Van Erp HM, Tick LW, Halkes SJ, et al. A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med*. 2006;260(5):459-66. Epub 2006/10/17. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01709.x. PubMed PMID: 17040252.
126. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Pachó R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary

embolism. *Heart*. 2001;85(6):628-34. Epub 2001/05/23. doi: 10.1136/heart.85.6.628. PubMed PMID: 11359740; PubMed Central PMCID: PMC1729770.

127. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: risk assessment and management. *Eur Heart J*. 2012;33(24):3014-22. Epub 2012/09/11. doi: 10.1093/eurheartj/ehs258. PubMed PMID: 22961946.

128. 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. Epub 2017/04/30. doi: 10.1097/mej.0000000000000420. PubMed PMID: 28452810.

129. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993;119(9):874-81. Epub 1993/11/01. doi: 10.7326/0003-4819-119-9-199311010-00002. PubMed PMID: 8214998.

130. 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. Epub 2001/02/07. doi: 10.1378/chest.119.1_suppl.64s. PubMed PMID: 11157643.

131. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*. 2001;119(1 Suppl):176s-93s. Epub 2001/02/07. doi: 10.1378/chest.119.1_suppl.176s. PubMed PMID: 11157648.

132. Spyropoulos AC. Investigational treatments of venous thromboembolism. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16(4):431-40. Epub 2007/03/21. doi: 10.1517/13543784.16.4.431. PubMed PMID: 17371192.

133. 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. Epub 2012/03/28. doi: 10.1056/NEJMoa1113572. PubMed PMID: 22449293.

134. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):699-708. Epub 2012/12/12. doi: 10.1056/NEJMoa1207541. PubMed PMID: 23216615.

135. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med*. 2014;275(1):1-11. Epub 2013/10/12. doi: 10.1111/joim.12138. PubMed PMID: 24112453.

136. Long B, Koyfman A. Best Clinical Practice: Controversies in Outpatient Management of Acute Pulmonary Embolism. *J Emerg Med*. 2017;52(5):668-79. Epub 2016/12/23. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.11.020. PubMed PMID: 28007362.

137. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med*. 2003;24(1):73-91. Epub 2003/04/12. doi: 10.1016/s0272-5231(02)00051-5. PubMed PMID: 12688249.

138. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2003;58(6):470-83. Epub 2003/05/31. doi: 10.1136/thorax.58.6.470. PubMed PMID: 12775856; PubMed Central PMCID: PMC1746692.

139. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21(16):1301-36. Epub 2000/08/23. doi: 10.1053/euhj.2000.2250. PubMed PMID: 10952823.
140. 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. Epub 2008/07/24. doi: 10.1378/chest.08-0658. PubMed PMID: 18574272.
141. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(12):1536-44. Epub 2017/03/25. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.039. PubMed PMID: 28335835.
142. Yilmazel Ucar E, Araz O, Kerget B, Yilmaz N, Akgun M, Saglam L. Comparison of long-term outcomes of 50 and 100 mg rt-PA in the management of acute pulmonary thromboembolism. *Clin Respir J*. 2018;12(4):1628-34. Epub 2017/10/19. doi: 10.1111/crj.12721. PubMed PMID: 29044967.
143. 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. Epub 2014/01/15. doi: 10.1016/j.thromres.2013.12.026. PubMed PMID: 24412030.
144. 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. Epub 2014/06/12. doi: 10.1093/eurheartj/ehu218. PubMed PMID: 24917641; PubMed Central PMCID: PMC4352209.
145. 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. Epub 2009/07/14. doi: 10.1378/chest.09-0961. PubMed PMID: 19592472.
146. Fukuda I, Taniguchi S. Embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: from Trendelenburg's procedure to the contemporary surgical approach. *Surg Today*. 2011;41(1):1-6. Epub 2010/12/31. doi: 10.1007/s00595-010-4416-8. PubMed PMID: 21191685.
147. Stein PD, Alnas M, Beemath A, Patel NR. Outcome of pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol*. 2007;99(3):421-3. Epub 2007/01/31. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.08.050. PubMed PMID: 17261411.
148. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja K-P, Münzel T, Konstantinides SV, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *European heart journal*. 2020;41(4):522-9.
149. Hsu JT, Chu CM, Chang ST, Cheng HW, Cheng NJ, Chung CM. Prognostic role of right ventricular dilatation and troponin I elevation in acute pulmonary embolism. *Int Heart J*. 2006;47(5):775-81. Epub 2006/11/16. doi: 10.1536/ihj.47.775. PubMed PMID: 17106148.

150. Abul Y, Karakurt S, Ozben B, Toprak A, Celikel T. C-reactive protein in acute pulmonary embolism. *J Investig Med.* 2011;59(1):8-14. Epub 2011/01/11. doi: 10.2310/jim.0b013e31820017f2. PubMed PMID: 21218608.
151. Choi WH, Kwon SU, Jwa YJ, Kim JA, Choi YH, Chang JH, et al. The pulmonary embolism severity index in predicting the prognosis of patients with pulmonary embolism. *Korean J Intern Med.* 2009;24(2):123-7. Epub 2009/06/23. doi: 10.3904/kjim.2009.24.2.123. PubMed PMID: 19543490; PubMed Central PMCID: PMC2698620.
152. Bova C, Crocco F, Ricchio R, Serafini O, Greco F, Noto A. Importance of troponin T for the risk stratification of normotensive patients with pulmonary embolism. A prospective, cohort study with a three-month follow-up. *Haematologica.* 2005;90(3):423-4. Epub 2005/03/08. PubMed PMID: 15749686.
153. Keller K, Geyer M, Beule J, Coldewey M, Balzer JO, Dippold W. Impact of cancer on the effectiveness of cardiac Troponin I to predict right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thorac Cancer.* 2015;6(5):584-8. Epub 2015/10/08. doi: 10.1111/1759-7714.12226. PubMed PMID: 26443088; PubMed Central PMCID: PMC4567003.
154. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacheco R, Szulc M, Kaczynska A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2005;26(20):2166-72. Epub 2005/05/25. doi: 10.1093/eurheartj/ehi336. PubMed PMID: 15911566.
155. Yoshikawa Y, Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, et al. Sex Differences in Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Venous Thromboembolism - From the COMMAND VTE Registry. *Circ J.* 2019;83(7):1581-9. Epub 2019/05/31. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0229. PubMed PMID: 31142685.
156. Kausar S, Khan HS, Nazir MTB, Adeel Ur R, Kayani AM. Acute Pulmonary Embolism: Presentation, Diagnosis, Management and Factors Impacting Clinical Outcome in a Tertiary Cardiac Centre in Pakistan. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2019;29(8):749-52. Epub 2019/07/31. doi: 10.29271/jcpsp.2019.08.749. PubMed PMID: 31358097.
157. Nie Y, Sun L, Long W, Lv X, Li C, Wang H, et al. Clinical importance of the distribution of pulmonary artery embolism in acute pulmonary embolism. *J Int Med Res.* 2021;49(4):3000605211004769. Epub 2021/04/08. doi: 10.1177/03000605211004769. PubMed PMID: 33823631; PubMed Central PMCID: PMC8033481.
158. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med.* 2002;162(10):1182-9. Epub 2002/05/22. doi: 10.1001/archinte.162.10.1182. PubMed PMID: 12020191.
159. Mastroiacovo D, Dentali F, di Micco P, Maestre A, Jiménez D, Soler S, et al. Rate and duration of hospitalisation for acute pulmonary embolism in the real-world clinical practice of different countries: analysis from the RIETE registry. *Eur Respir J.* 2019;53(2). Epub 2018/12/24. doi: 10.1183/13993003.01677-2018. PubMed PMID: 30578388.
160. Willich SN, Chuang LH, van Hout B, Gumbs P, Jimenez D, Kroep S, et al. Pulmonary embolism in Europe - Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work. *Thromb Res.* 2018;170:181-91. Epub 2018/09/11. doi: 10.1016/j.thromres.2018.02.009. PubMed PMID: 30199784.

161. 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. Epub 2011/02/05. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.071. PubMed PMID: 21292129.
162. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2004;2(8):1247-55. Epub 2004/08/12. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00790.x. PubMed PMID: 15304025.
163. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism. *Respir Med*. 2010;104(11):1744-9. Epub 2010/07/06. doi: 10.1016/j.rmed.2010.06.006. PubMed PMID: 20599368.
164. Le Gal G, Testuz A, Righini M, Bounameaux H, Perrier A. Reproduction of chest pain by palpation: diagnostic accuracy in suspected pulmonary embolism. *Bmj*. 2005;330(7489):452-3. Epub 2005/02/03. doi: 10.1136/bmj.38331.602384.8F. PubMed PMID: 15684025; PubMed Central PMCID: PMC549654.
165. Uzun O, Atasoy Y, Findik S, Atici AG, Erkan L. A prospective evaluation of hemoptysis cases in a tertiary referral hospital. *Clin Respir J*. 2010;4(3):131-8. Epub 2010/06/23. doi: 10.1111/j.1752-699X.2009.00158.x. PubMed PMID: 20565491.
166. Becattini C, Lignani A, Masotti L, Forte MB, Agnelli G. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;33(1):48-57. Epub 2011/11/24. doi: 10.1007/s11239-011-0648-8. PubMed PMID: 22109384.
167. Grau E, Tenías JM, Soto MJ, Gutierrez MR, Lecumberri R, Pérez JL, et al. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1937-41. Epub 2007/06/22. doi: 10.1097/01.Ccm.0000277044.25556.93. PubMed PMID: 17581488.
168. Posadas-Martínez ML, Vázquez FJ, Giunta DH, Waisman GD, de Quirós FG, Gándara E. Performance of the Wells score in patients with suspected pulmonary embolism during hospitalization: a delayed-type cross sectional study in a community hospital. *Thromb Res*. 2014;133(2):177-81. Epub 2013/12/18. doi: 10.1016/j.thromres.2013.11.018. PubMed PMID: 24342535.
169. van Es N, Kraaijpoel N, Klok FA, Huisman MV, Den Exter PL, Mos IC, et al. The original and simplified Wells rules and age-adjusted D-dimer testing to rule out pulmonary embolism: an individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2017;15(4):678-84. Epub 2017/01/21. doi: 10.1111/jth.13630. PubMed PMID: 28106338.
170. Gruettner J, Walter T, Lang S, Meyer M, Apfaltrer P, Henzler T, et al. Importance of Wells score and Geneva score for the evaluation of patients suspected of pulmonary embolism. *In Vivo*. 2015;29(2):269-72. Epub 2015/03/21. PubMed PMID: 25792656.
171. Shen JH, Chen HL, Chen JR, Xing JL, Gu P, Zhu BF. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(3):482-92. Epub 2015/07/17. doi: 10.1007/s11239-015-1250-2. PubMed PMID: 26178041.

172. Wong DD, Ramaseshan G, Mendelson RM. Comparison of the Wells and Revised Geneva Scores for the diagnosis of pulmonary embolism: an Australian experience. *Intern Med J*. 2011;41(3):258-63. Epub 2010/03/11. doi: 10.1111/j.1445-5994.2010.02204.x. PubMed PMID: 20214691.
173. Di Marca S, Cilia C, Campagna A, D'Arrigo G, Abd ElHafeez S, Tripepi G, et al. Comparison of Wells and Revised Geneva Rule to Assess Pretest Probability of Pulmonary Embolism in High-Risk Hospitalized Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(6):1091-7. Epub 2015/06/03. doi: 10.1111/jgs.13459. PubMed PMID: 26032745.
174. Guo XJ, Liu M, Guo YM, Ma HX, Guo YL, Zhu L, et al. [A comparison of the predictive values of three clinical scoring systems for suspected acute pulmonary embolism based on multidetector CT angiography]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2009;32(2):119-23. Epub 2009/07/02. PubMed PMID: 19567184.
175. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med*. 2005;352(10):969-77. Epub 2005/03/11. doi: 10.1056/NEJMoa041533. PubMed PMID: 15758007.
176. 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. Epub 2000/04/01. PubMed PMID: 10744147.
177. Ten Wolde M, Hagen PJ, Macgillavry MR, Pollen IJ, Mairuhu AT, Koopman MM, et al. Non-invasive diagnostic work-up of patients with clinically suspected pulmonary embolism; results of a management study. *J Thromb Haemost*. 2004;2(7):1110-7. Epub 2004/06/29. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00769.x. PubMed PMID: 15219194.
178. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2004;44(5):503-10. Epub 2004/11/03. doi: 10.1016/j.annemergmed.2004.04.002. PubMed PMID: 15520710.
179. 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. Epub 2006/01/13. doi: 10.1001/jama.295.2.172. PubMed PMID: 16403929.
180. Klok FA, Kruisman E, Spaan J, Nijkeuter M, Righini M, Aujesky D, et al. Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2008;6(1):40-4. Epub 2007/11/02. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02820.x. PubMed PMID: 17973649.
181. Ten Cate-Hoek AJ, Prins MH. Management studies using a combination of D-dimer test result and clinical probability to rule out venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2005;3(11):2465-70. Epub 2005/09/10. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01556.x. PubMed PMID: 16150049.
182. Righini M, G LEG, Perrier A, Bounameaux H. Clinical probability assessment of pulmonary embolism by the Wells' score: is the easiest the best? *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):702-4. Epub 2006/02/08. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01797.x. PubMed PMID: 16460466.

183. Iles S, Hodges AM, Darley JR, Frampton C, Epton M, Beckert LE, et al. Clinical experience and pre-test probability scores in the diagnosis of pulmonary embolism. *Qjm.* 2003;96(3):211-5. Epub 2003/03/05. doi: 10.1093/qjmed/hcg027. PubMed PMID: 12615985.

184. Kabrhel C, McAfee AT, Goldhaber SZ. The contribution of the subjective component of the Canadian Pulmonary Embolism Score to the overall score in emergency department patients. *Acad Emerg Med.* 2005;12(10):915-20. Epub 2005/10/06. doi: 10.1197/j.aem.2005.05.030. PubMed PMID: 16204134.



ETİK KURUL ONAYI



T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : E-40465587-050.01.04-82
Konu : Etik Kurul (Dr. Öğr. Üyesi
Neslihan ÖZÇELİK)

13.04.2021

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Neslihan ÖZÇELİK

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna Yapmış Olduğunuz “**Pulmoner Emboli Öngörmede Padua Wells ve Geneva Klinik Olasılık Skorlarının Tanısal Değerlerinin Karşılaştırılması**” İsimli Başvurunuz Etik kurulumuz yönergesine göre 08.04.2021 tarihinde yapmış olduğunuz toplantıda incelenmiş olup, 2021/65 karar numarası ile bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.

Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU
Başkan

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : 7090aa3be57f

Belge Takip Adresi: <http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrulama>

Fener Mah. Zihni Derin Yerleşkesi 53100 Rize / TÜRKİYE

Bilgi için : BURAK HANKAYA

Telefon No : +90 (464) 223 61 26 Faks No : +90 (464) 223 53 76

e-Posta : [Internet Adresi: http://www.erdogan.edu.tr/](http://www.erdogan.edu.tr/)

Kep Adresi:

