

T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ ACİL TIP
ANABİLİM DALI

PULMONER EMBOLİ TANISI ALMIŞ HASTALARDA NÖTROFİL / LENFOSİT, PLATELET /LENFOSİT VE MPV'NİN PROGNOSTİK DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ALPER DEMİRKAYA

ACİL TIP ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. MEHMET EDİZ SARIHAN

MALATYA 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR **1**

ÖZET **2**

ABSTRACT **3**

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ **4**

ŞEKİLLER DİZİNİ **5**

TABLOLARIN LİSTESİ **6**

GİRİŞ VE AMAÇ **7**

2. GENEL BİLGİLER **9**

2.1. Tanım *9*

2.2. Epidemiyoloji *9*

2.3. Patofizyoloji *10*

2.4.Risk Faktörleri *11*

2.5.Klinik Semptom ve Bulgular *14*

2.6.Klinik Olasılık Skorlama *15*

2.7. Pulmoner Tromboembolizmde Tanı *20*

2.7.1 D-Dimer 20

2.7.2 Arteriyal Kan Gazı 22

2.7.3 Akciğer Grafisi 22

2.7.4 EKG 23

2.7.5 Kardiyak Troponin 23

2.7.6 Natriüretik Peptidler 24

2.7.7 Laktat 24

2.7.8 Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) 24

2.7.9 Ekokardiyografi 25

2.7.10 Akciğer sintigrafisi 25

2.7.11 Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA) 26

2.7.12 Nötrofil / Lenfosit ve Platalet / Lenfosit 26

2.7.13 Alt Ekstremite Venöz Ultrasonografi 27

2.7.14 Bilgisayarlı Tomografi (BT) 27

2.8 Altın Standart Testler *28*

2.8.1 Pulmoner Anjiyografi 28

2.8.2 Konvansiyonel Venografi 29

2.8.3 Tedavi Öncesi Risk Belirleme 29

2.9 Tedavi *30*

2.9.1 Destek Tedavi 30

2.9.2 Antikoagulan Tedavisi 30

2.9.3 Trombolitik Tedavi 31

2.9.4 İnferior Vena Kava Filtreleri 32

3. GEREÇ VE YÖNTEM 33

3.1. Hastalar *33*

3.2. İstatistiksel Analiz *33*

4. BULGULAR 35

5.TARTIŞMA 40

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 43

7. KAYNAKLAR 44

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Ediz Sarıhan'a ve tecrübelerini içtenlikle paylaşan değerli hocalarım Prof.Dr. M. Gökhan Turtay'a, Prof.Dr. Neslihan Yücel'e, Prof.Dr. Hakan Oğuztürk'e, Doç. Dr. Şükrü Gürbüz'e, acil serviste beraber çalıştığım tüm asistan, sağlık memuru, hemşire ve personel arkadaşlarıma ve tezimin yürütülmesinde ve istatistiksel olarak değerlendirmede destek olan Doç. Dr. Cemil Çolak'a teşekkür ederim.

Eğitim süremin ilk gününden bugüne kadar bütün zor günlerde yardımlarını ve desteklerini eksik etmeyen ve emeklerini asla ödeyemeceğim anne ve babam başta olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkür edip oğlum Metehan'a armağan ediyorum.

ÖZET

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Acil Tıp Kliniğinde Pulmoner Emboli Tanısı Konulan Hastaların Geriye Dönük 5 Yıllık İncelemesi

Amaç: Dünya çapında akut pulmoner tromboemboli (PTE) 3. en sık ölümcül kardiyovasküler hastalıktır. Tanısı konulamamış ve uygun tedavi almayan hastalarda Pte mortalitesinin yaklaşık% 15 olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, hızlı bir şekilde tanısı konulmuş ve risk sınıflamasına göre uygun şekilde tedavisi yapılan hastalarda mortalite oranı% 3'e kadar düşmüştür. Bu nedenlerle pulmoner embolinin ayırıcı tanı ve klinik tedavi acil servis uygulamaları arasında çok önemli yeri vardır. Bu çalışmanın amacı 2014-2019 yılları arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Acil Servisine başvuran ve PTE'nin kesin tanısı konulmuş olan hastaları geriye dönük olarak incelemektir.

Yöntem: 1 Ocak 2014 ve 31 Ağustos 2019 tarihleri arasında bu çalışma acil servisimize başvuran ve Pte şüphesi ile muayene edilen ve kesin tanı alan hastaların retrospektif taraması ile yapılmıştır. Çalışmamızda Enlil Medikal Bilgi Sistemi kullanılarak ICD 10 kodlama sistemine göre 'I-26 'Pte tanı kodu olan 938 hasta saptandı. Hastaların epikriz, laboratuvar sonuçları ve radyoloji sonuçları incelendi. Hematolojik hastalıkları olanlar, Myokard enfarktüsü olanlar, Renal hastalıkları olanlar, Karaciğer hastalıkları olanlar, Sepsis yada inflamasyonu olanlar ve öz geçmişinde kanser hikayesi olup olmadığı bilgilerini içeren anamnezleri tespit edildi ve bu hastalıkları olanlar çalışma dışı bırakıldı. Akciğer BT Anjiyo sonuçlarına göre pte tanısı kesindi ve hastaneye yatırılan 146 hasta çalışmaya dahil edildi. PTE tanısı alan hastaların ortalama ± standart sapması tanımlayıcı, istatistik, sayısal veriler, ortanca ve çeyrekler arası normal dağılımdan normal dağılım gösterenler için, kategorik veriler için yüzde oranı olarak hesaplanacaktır.

Bulgular ve Sonuçlar: Acil servisimize pulmoner emboli tanısı alan ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan 144 hasta geriye dönük olarak incelendi. Olguların 64'ü erkek (%44,4), 80'i kadın(%55,6)idi. Olgulara yaşları değerlendirildiğinde en genci 17 yaşında, en yaşlısı 92 yaşında olup ortalama yaşları 63 idi.

Çalışmamızda Eko da sağ ventrikül dilatasyonuna neden olan pte hastalarının mpv değerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulunurken platelet değerinde anlamlı düşüklük gözlenmiştir. Bu da bizde pte'de, hastanın klinik prognozu hakkında daha erken ve kolay tahminde bulunabileceğimizi göstermiştir.

Pte tanısı almış hastalarda akut faz reaktanı ve inflamasyon parametresi olan crp'nin, sumasif-masif pte'lerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığını bize gösterirken; diğer parametrelerden nötrofil ve lenfositin değerlerinde istatistiksel fark bulmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner tromboemboli, MPV, NLO, PLO

ABSTRACT

Retrospective 5 Year Examination of Patients Diagnosed with Pulmonary Embolism at the İnönü University Turgut Özal Medical Center Emergency Medicine Clinic

Objective: Acute pulmonary thromboembolism (PTE) is the 3rd most common fatal cardiovascular disease worldwide. Pte mortality has been reported to be approximately 15% in patients with undiagnosed and not receiving appropriate treatment. However, the mortality rate has been reduced up to 3% in patients who have been quickly diagnosed and treated appropriately according to the risk classification. For these reasons, pulmonary embolism has a very important place in differential diagnosis and clinical treatment emergency services. The aim of this study is to retrospectively examine the patients who applied to the İnönü University Turgut Özal Medical Center Emergency Department and who had a definitive diagnosis of PTE.

Method: Between January 1, 2014 and August 31, 2019; this study was carried out by retrospective screening of patients who applied to our emergency department and were examined for suspicion of Pte and received a definitive diagnosis. In our study, 938 patients with 'I-26' Pte diagnosis code were determined according to the ICD 10 coding system using Enlil Medical Information System. Epicrisis, laboratory results and radiology results of the patients were examined. Anamnesis including those with hematological diseases, Myocardial infarction, Renal diseases, Liver diseases, Sepsis or inflammation, and whether there is a history of cancer in their history were determined and those with these diseases were excluded from the study. According to the results of Lung CT Angioma, the diagnosis of pte was finalized and 146 patients hospitalized were included in the study. The Aritmetik Ortalama ± standard deviation of patients diagnosed with PTE will be calculated as percentage for categorical data for descriptive, statistical, numerical data, normal distribution from Ortanca and interquartile normal distribution.

Findings and Results: 144 patients who were diagnosed with pulmonary embolism in our emergency department and complied with the inclusion criteria were examined retrospectively. 64 of the cases were male (44.4%) and 80 were female (55.6%). When the age of the cases were evaluated, the youngest was 17 years old, the oldest was 92 years old and their average age was 63 years. In our study, there was a statistically significant increase in the mpv value of pte patients who caused right ventricular dilation in Eko, while a significant decrease in platelet value was observed. This shows that we can make an earlier and easier prediction about the clinical prognosis of the patient in PTE. While it shows us that the crp, which is the acute phase reactant and inflammation parameter in patients diagnosed with pte, decreased statistically significantly in sumasive-massive pte; No difference was found in neutrophil and lymphocyte values from other parameters.

Keywords: Pulmonary thromboembolism, MPV, NLR, PLR

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

PLR: Platalet/ Lenfosit Rate
NLO: Nötrofil/ Lenfosit Rate
AMI : Akut Miyokard Enfarktüsü
BT : Bilgisayarlı Tomografi
DMAH : Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT : Derin Ven Trombozunun
EKG: Elektrokardiyografi
LV : Sol Ventrikül
MDBT : Multidedektör Bilgisayarlı Tomografi
PERC : The Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria
PESI : Pulmoner Embolizm şiddet indeksi
PTE : Pulmoner Tromboemboli
PE : Pulmoner Emboli
pO2 : Parsiyel Oksijen
rt-PA : Rekombinan Doku Plazminojen Aktivatörü
RV : Sağ Ventrikül
sPESI : Basitleştirilmiş Pulmoner Embolizm şiddet İndeksi
VKI : Vena Kava İnferior
VTE : Venöz Tromboembolizm
YOAK : Yeni Oral Antikoagülanlar
KKY : Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KAH : Koroner Arter Hastalığı
DM : Diyabetes Mellitus
RDW : Red Cell Distrubition Width
Hb : Hemoglobin
MPV : Mid Platelet Volüm
PCO2 : Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PO2 : Parsiyel Oksijen Basıncı
SO2 : Oksijen Satürasyonu
HCO3 : Bikarbonat
Plt : Platelet
WBC : Beyaz küre
PT : Protrombin Zamanı
PTT : Parsiyel Tromboplastin Zamanı
INR : International Normalised Ratio
CK : Kreatin Kinaz
CKMB : Kreatin Kinaz MB
GGT : Gama Gulatamil Transferaz
ALT : Alanin Amino Transferaz
AST : Aspartat Aminotransferaz
BUN : Kan Üre Azotu
UFH: Unfraksiyone Heparin
YOAK: Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar
rT-PA: Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü
NLO: Notrofil/ Lenfosit Oranı
PLO: Platelet / Lenfosit Oranı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Şok ya da Hipotansiyonun (hT) Eşlik Ettiği PTE Şüphesi Olan Hastada Tanı Algoritması (ESC 2014'den alınmıştır.) 19
Şekil 2. Pte Olası Hastada Şok ya da Hipotansiyonun Bulunmadığı Hastada Tanı Algoritması . 19

TABLOLARIN
LİSTESİ

Tablo 1. VTE Risk Faktörleri 12
Tablo 2. Cerrahi Girişimlerin DVT ve Ölüme Yol Açan PTE Riskleri 12
Tablo 3. Pulmoner Tromboemboli için Predispozan Faktörler 13
Tablo 4. Pulmoner Tromboembolide Semptom ve Klinik Bulgular 14
Tablo 5. PERC Pulmoner Emboli Dışlama Kriteri 16
Tablo 6. Wells (Canadian) Pulmoner Tromboemboli Klinik Tahmin Skorlaması 17
Tablo 7. Orijinal Geneva ve Modifiye Geneva PE Klinik Skorlaması 18
Tablo 8. Pulmoner Emboli Tanısı Alan ve Almayan Hastalarda Semptom ve Bulguların Kıyaslanması (70) 20
Tablo 9. D-dimer Yüksek Saptanan Hastalıklar 21
Tablo 10. PTE'li Hastalarda Saptanabilecek Akciğer Grafisi Bulguları 22
Tablo 11. PTE'li Hastalarda Saptanabilecek EKG Bulguları 23
Tablo 12. Orijinal ve Basitleştirilmiş Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi (PESI) Parametre 29
Tablo 13. 40 Yaş Altı ve 40 Yaş Üstü Hastaların Laboratuvar Değişkenlerine ilişkin Tanımlayıcı İstatistikler 35
Tablo 14. Yaş ile Sistemik Arteriyel Kan Basıncı ve Laboratuvar Değişkenleri Arasındaki İlişki 36
Tablo 15. 40 Yaş Üstü ve 40 Yaş Altı Hastalarda Platelet ve Diyastolik Kan Basıncı Ortalama Değerlerinin Analizi 37
Tablo 16. 40 Yaş Üstü ve 40 Yaş Altı Pte Hastalarında Platelet ve Diyastolik Arteriyel Kan Basınçlarının Kıyaslaması 37
Tablo 17. PTE'de Eko Sonucu Sağ Ventrikülde Dilatasyon Gerçekleşen Hastaların Laboratuvar ve Arteriyel Kan Basınçlarındaki İlişki 38
Tablo 18. D-Dimer Yüksekliğinde Nicel Değişkenlerin Analizi 39
Tablo 19. D-Dimer Yüksekliğinde Nicel Değişkenlerin Analizi 2 39

GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner emboli (PE); genellikle alt ekstremitelerin derin damarlarından kaynaklanan trombüs veya trombüs olmayan maddelerin embolizasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkan, değişen derecelerde ve lokalizasyonda pulmoner arteriyel sistemin obstrüktif bir hastalığıdır. Pulmoner arteriyel sistemdeki tıkanıklık genellikle derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonu olarak derin bacak damarlarından kopan bir trombüs veya trombüs fragmanına bağlıdır (1). Pulmoner emboli; nüks, yüksek mortalite ve morbidite olasılığı yüksek önlenebilir bir hastalıktır (2).

Pulmoner embolinin klinik bulguları, semptomsuz ya da masif seyredip ani ölüme kadar değişebilecek geniş perspektifte olabilir. Klinik belirti ve bulgular; embolinin boyut, sayı, lokalizasyon, enfarktüs gelişimi, çözünürlük oranı, nüks, hastanın yaşı ve kardiyopulmoner fonksiyonların rezervine bağlı olarak değişebilir (3).

Pulmoner emboli de kesin dedirtecek klinik bulgu ve parametresi olmaması, hekimlerin PE tanısını doğrulamak için klinik, laboratuvar ve görüntüleme sentezi gerçekleştirmesini gerektirir. Bu nedenle yeni araştırmalar ve ek tanı testleri hala aranmaktadır. Son yıllarda pulmoner embolide trombosit indekslerinin (ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği ve trombosit sayısı) tanısal değer ve prognoz açısından önemi birçok çalışmada araştırılmıştır. Trombositler trombozun patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım genişliği (PDW), tam kan sayımında trombosit aktivitesini gösteren kolayca ölçülebilir parametrelerdir (4,5).

MPV'nin trombosit aktivasyonunda en önemli parametrelerden biri olduğu düşünülmektedir (6).

Trombosit aktivasyonundaki önemi göz önüne alındığımızda, trombozun patofizyolojisinde de trombosit hacmi önemli bir görev üstlenir. Çünkü büyük trombositler, hem metabolik hemde enzimatik olarak küçük olanlardan daha aktiftir. Büyük trombositler, Tromboksan A2, serotonin, B tromboglobulin, p selektin, glikoprotein IIIa gibi daha fazla protrombotik madde üretir (7,8). Bu nedenle, büyük trombositler adezyon ve agregasyonu küçük olanlara göre daha fazla yapmaktadır (9,10).

Dolaşımdaki lökositlerin strese fizyolojik yanıtı nötrofil sayısında artışa ve lenfosit sayısında azalmaya neden olduğundan, bu iki alt grubun birbirine oranı (NLO) inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılır (11,12). Trombosit lenfosit oranı (PLO) önemli bir inflamatuar marker olarak bulundu (13,14).

Yaşamı tehdit eden ve toplumda sık görülen bu hastalığın; hasta acile başvurduğu andaki PLO, NLO ve MPV değerlerine bakılarak akut PE tanısı alan kişilerde mortalite ve prognozdaki yerini incelemek istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Pulmoner emboli, pulmoner arter veya dallarının; hava, tümör hücresi, yağ, amniyotik sıvı, kemik iliği, parazitler, hava gibi birçok farklı maddeler ile tıkanmasıdır(15,16). Pulmoner tromboembolizm; tromboz venöz sistemde oluşur ve pulmoner arter veya dalları boyunca yerleşir. Venöz Tromboemboli(VTE) ise vte ile pulmoner tromboembolinin(pte) birlikte görülmesi durumudur (17).

2.2. Epidemiyoloji

Venöz tromboemboli; kardiyovasküler hastalıklar içerisinde inme ve koroner arter hastalığın'dan sonra üçüncü en sık ölüm nedenidir (18). Tüm hastane ölümlerinin %5-15'inden sebebi olarak görülürken (19), doğru bir şekilde teşhis edilip uygun tedavi edildiğinde, bu oran %3'e düşürülebilir (20).

VTE tansı almış ve tedavisi verilmiş kişilerin %5-23'ünde nüks görülür (21-22). Tedaviden 06-12 ay sonrası nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem olarak görülmüştür (23).

Otopsiye dayalı çalışmalarda PE nedeniyle mortalite oranları yüksektir. Bu nedenle, spesifik olmayan klinik tablo'yu göz önünde bulundurursak, pe'nin gerçek insidansının değerlendirilmesi zorlaşmaktadır(24). Yapılan otopsi çalışmalarında pte'nin oranı %2-10 arasında değişmektedir (25).

Pulmoner tromboembolizm dünya genelinde sık görülen hastalıklardan biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir araştırmada, 20 yıllık bir süre boyunca 42 milyondan fazla ölüm gerçekleşmiş olup 600.000 (%1.5) civarı kişi sayısında APE tanısı bulunmaktaydı (26).

Avrupa'daki çalışmada ise hastane yatışının, morbiditenin ve mortalitenin sık sebeplerinden olan venöz tromboemboli den dolayı 2004 yılında 6 Avrupa ülkesinde (toplam nüfuz 454.4milyon) 317 bin ölüm meydana gelmiştir (27).

Ortalaması 62 yaş olan Akut PE hastalarının %65'i 60 yaş ve üstüdür. 80 yaşın üzerindeki hastalar elli yaşından küçük hastalar ile karşılaştırıldığında, oran 8 katın üzerindedir (28).

Bu hastalıkta elli yaşın altındaki kadınların insidansı daha yüksektir. Elli yaşın üzerinde, her iki cinsiyette insidans oranları eşitlenir. Pulmoner emboli, peripartum dönemde maternal ölümlerin en yaygın cerrahi olmayan nedenidir ve bu risk, maternal yaş 40'ı aştığında artar (29).

Ülkemizde insidansı düzgün hesaplanamamaktadır çünkü yeterli ve düzenli veri yoktur (30). Ülkemizde PTE nedenli ölüm oranı, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 2003 yılı verilerine göre yılda 386 kişi. Aslında beklenen vaka sayısı yılda 3000 civarındadır (31).

2.3. Patofizyoloji

Pulmoner tromboemboli; göğüste izole bir hastalık değil, venöz trombozun bir komplikasyonudur. Pulmoner vasküler yatağın tıkanması genellikle DVT'nin bir komplikasyonu olarak derin bacak damarlarından kopan bir trombüs veya trombüs fragmanına bağlıdır (%90'ın üzerinde) (32). Proksimal DVT'li hastaların yaklaşık %50'si akciğer sintigrafisinde klinik olarak asemptomatik PE olarak tespit edilmiştir (33). Bir başka nadir fakat önemli kaynak, özellikle kadınlarda pelvik damarlardır. Bazen subklavyen damarlar, aksiller, sağ kalp kapakçıkları ve boşluklar da emboli kaynağı olabilir (34,35). Trombüsün proksimal yerleşimli olması (popliteal veya daha fazla proksimal damarlar) daha yüksek PTE insidansına yol açar (34).

Akut PE'nin tıbbi sonuçları esas olarak hemodinamik durum ile ilişkilidir ve pulmoner arter yatağının %30-50'i kadarı tromboemboli ile tıkandığında ortaya çıkmaktadır (36). Trombolitik olmayan PE'de klinik genellikle normaldir veya çok az yanıt verir ve çoğu solunum problemlerinden kaynaklanır.

Damarın akut oklüzyonu; trombositlerden vazoaktif ve bronkoaktif ajanların salınmasına ve dolayısıyla akciğerlerin havalanmasında probleme neden olur. Mediatörlerin salınmasının başlıca nedeni akciğerde trombosit degranülasyonudur. Trombosit degranülasyonundan kaynaklanan mediatörler; prostaglandinler, katekolaminler, serotonin ve histamin. hem bronkokonstriksiyona (BK) hem de pulmoner

arter vazokonstriksiyonuna (VK) neden olurlar. Doğrusal atelektazi, perfüzyonu bozulmuş segmentte takipneye bağlı hipokapni ve azalmış sürfaktan nedeniyle 24-48 saat içinde ortaya çıkar (37,38).

Akut PE'de sağ kalp yükü yükselir. Ortalama pulmoner arter basıncında (PAP) ve kardiyak indeks değerlerinde değişiklikler oluşur (39). Pulmoner arter basıncında ani artış, RV afterload'u arttırır. Bu yük, RV duvar basıncında yükselmeye, sonunda RV dilatasyonuna ve işlev bozukluğuna yol açar. Dilate RV, interventriküler septumu sola iter. Bu, sol ventrikülü (LV) doldurmayı güçleştirir. Buna ek olarak, RV kasılma defekti RV kan akışında bir azalmaya yol açar. Bu nedenle LV ön yükü azalır. Sağ ventrikül genişledikçe, sağ atrium koroner venöz basıncı artar ve sol ventrikül diastolik dilatasyonu zorlaşır (40). Sol ventrikül ön yükünde bir azalma, septumun LV'ye doğru daha fazla deviasyonuna yol açar. Sol ventrikülü tam olarak doldurulmadığından, hem sistemik kalp debisi düşer hem de sistemik kan basıncı düşer. Bu koroner perfüzyonu bozar ve miyokardiyal iskemiye neden olur.

Vücudun endojen trombolitik sisteminin bir veya iki gün içinde aktivasyonu ile, tıkanmış damarların rekanalizasyonu başlar ve büyük ölçüde 10-14 gün içinde tamamlanır. Tamamen rekanalizasyonu 4-8 hafta sürer. Bununla birlikte, olguların sadece yarısında tam rezorbsiyon oluşur, diğer yarısında ise trombositler kümeleşir ya da artık trombüs kalır (41-42).

2.4.Risk Faktörleri

Trombüs tanısı konan PTE vakalarının %90'ından fazlasında alt ekstremitelerden kaynaklandığı görülmüştür. Trombüsün alt ekstremitenin distal kısmı ile sınırlı olduğu durumlarda, akciğerlerde emboli oluşturma ihtimali çok az olur. Bununla birlikte, daha yüksek seviyelerden kaynaklandığında, akciğere emboli ihtimali ciddi bir şekilde yükselir (43). Kollar, dvt'li tüm vakaların %2'sinden azının trombüs kaynağı olmasına rağmen, bu vakaların üçte birinde PTE gelişir (44). 1856 yılında Virchow ile intravasküler koagülasyona neden olan üç ana faktör tespit edildi; bunlar vasküler endotel hasarı, hiperkoagülabilite, venöz staz'dır (45). Bu üç faktörden birine yol açan edinilmiş ve kalıtsal faktörler, VTE vakalarının %75'inde tespit edilmiştir (46). Genetik ve edinsel risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir (47).

Tablo 1. VTE Risk Faktörleri

Genetik risk faktörleri

- ✓ **Protein C eksikliği**
- ✓ **Aktive protein C rezistansı: (Faktör V Leiden mutasyonu)**
- ✓ **Antitrombin III eksikliği**
- ✓ **Plazminojen eksikliği**
- ✓ **Faktör IX artışı**
- ✓ **Protein S eksikliği**
- ✓ Hiperhomosisteinemi
- ✓ Faktör VIII artışı
- ✓ Faktör VII eksikliği
- ✓ Konjenital disfibrinojenemi
- ✓ Protrombin G20210A mutasyonu

Kazanılmış risk faktörleri

- ✓ **Kemoterapi tedavisi veya kanser**
- ✓ **Antifosfolipid sendromu**
- ✓ **Oral kontraseptif veya östrojen kullanımı**
- ✓ **Şişmanlık**
- ✓ **Alt ekstremite kırığı kalça ve diz replasmanı**
- ✓ **Majör cerrahi (Pelvik, abdominal) ve travma**
- ✓ **İmmobilizasyon ve uzun süreli seyahat**
- ✓ Spinal kord yaralanması
- ✓ Gebelik/Lohusalık
- ✓ Santral venöz kateter
- ✓ Polisitemia vera
- ✓ İleri yaş
- ✓ Miyokard infarktüsü veya inme
- ✓ Kalp yetmezliği ve nefrotik sendrom

Majör cerrahi müdahale venöz tromboemboli için çok önemli bir risk faktörüdür. Son 45-90 günde cerrahi müdahale geçirilmiş olması, 6-22 kat VTE riskini artırır (48,49). Cerrahi müdahalelerin DVT ve ölüme sebebiyet veren PTE riskleri Tablo 2'de gösterilmiştir (50).

Tablo 2. Cerrahi Girişimlerin DVT ve Ölüme Yol Açan PTE Riskleri

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

VTE'nin insidansı, hastalığın risk faktörleri ve şiddeti ile artar (51). Pte için predispozan faktörler Tablo 3'de (52) güçlü orta ve zayıf olarak sınıflandırılır.

Kadınlarda hormonal değişiklikler VTE riskini yükseltir. Gebe kadınlarda, pulmoner emboli riski, özellikle son trimesterde ve doğum sonrası ilk 6 haftada normal popülasyondan 60 kat daha yüksektir (53). Doğurgan kadınlarda oral kontraseptif (OKS) kullanımı, postmenopozal dönemde de hormon replasman tedavisi (HRT) kullanımı pulmoner emboli riskini artırdığı gösterilmiştir (54).

Tablo 3. Pulmoner Tromboemboli için Predispozan Faktörler

GÜÇLÜ PREDİSPOZAN (odd's ratio >10)
o Kalp yetmezliği veya atriyal fibrilasyon / flatter sebebiyle hastaneye yatış (son 3 ay içerisinde)
o Alt ekstremite fraktürü
o Kalça veya diz eklemi replasmanı
o Geçirilmiş venöz tromboemboli hikâyesi
o Spinal kord hasarı
o Majör travma
o Myokard enfarktüsü (son 3 ay içerisinde)
ORTA DÜZEY PREDİSPOZAN (odd's ratio 2-9)
o Eritropoezi stimüle eden ajanların kullanımı
o Artroskopik diz cerrahisi
o Otoimmün hastalıklar
o Oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi alan
o Paralitik inme
o Kan transfüzyonu
o İn-vitro fertilizasyon
o Postpartum menstürasyon
o Kemoterapi
o Enfeksiyon (özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve HIV enfeksiyonu)
o Yüzeyel ven trombozu
o Malignite (metastatik hastalıklarda risk en yüksek)
o Konjestif kalp veya solunum yetmezliği

○ İnflamatuar barsak hastalıkları
○ Trombofili
ZAYIF PREDİSPOZAN (odd's ratio <2)
○ Yatak istirahati>3 gün
○ Diyabetes mellitus
○ Hipertansiyon
○ Oturmaya bağlı immobilite (uzamış araba ve uçak yolculukları)
○ Yüksek yaş
○ Laparoskopik cerrahi (örneğin kolesistektomi)
○ Obezite
○ Gebelik
○ Variköz venler

2.5.Klinik Semptom ve Bulgular

Pulmoner tromboembolide (PTE) tanı yolu klinik şüphe ile başlar. Bunun için risk faktörlerinin yanı sıra ilk belirti ve semptomların varlığı da düşünülmelidir. Özellikle göğüs grafisi normal olan ve bu durum başka bir hastalıkla açıklanamayan dispne ve taşikardi ile başvuran hastalarda PTE şüphesi olmalıdır (55).

Klinik bulgular ve semptomlar emboli'nin lokalizasyon, enfarktüs gelişimi, çözünürlük oranı, nüks, hastanın yaşı ve kardiyopulmoner fonksiyonların rezervinin büyüklüğüne, sayısına (tek / çoklu) bağlı olarak değişebilir. PTE ile ilgili başlıca semptom ve bulgular Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Pulmoner Tromboembolide Semptom ve Klinik Bulgular

Semptomlar	Bulgular
✓ Dispne	✓ Takipne (>20/dk)
✓ Batıcı göğüs ağrısı	✓ DVT bulguları
✓ Hemoptizi	✓ Raller
✓ Çarpıntı	✓ Taşikardi (>100/dk)
✓ Retrosternal göğüs ağrısı	✓ Ateş (>38 C)
✓ Senkop / presenkop	✓ Gallop ritmi

PTE’nin en sık etyolojik nedeni DVT olduğu için DVT ile ilişkili ağrı, duyarlılık, eritem, yüksek sıcaklık, ödem, ayağın şişmesi veya ayağın dorsifleksiyonu sırasında baldırda oluşan ağrı olarak tanımlanan homan’s işareti gibi klinik belirti ve semptomlar hastaların %50'sinden daha azında görülebilir. Bu bulgular selülit, bacak travması, yüzeysel ven trombozu, obstrüktif lenfadenopati ve postflebitik sendrom gibi diğer hastalıkların seyri sırasında da görülebilir (55). Fizik muayenede; tüm bacakta veya tek taraflı baldırda çap artışı (çapın diğerine göre> 3 cm farkı), yüzeysel damarların dilatasyonu, gode bırakan ödem, Homan’s semptomu tespit edilebilir (52).

Ani başlangıçlı dispne ile taşipne, kardiyopulmoner hastalığı olmayan hastalarda en sık görülen semptom ve bulgudur. Dispne, taşipne ve plöritik ağrı vakaların yarısından çoğunda bir arada bulunur. Hastaların %10'undan daha azında hemoptizi görülür (55). Senkop, PTE'nin nadir fakat önemli bir bulgusudur ve büyük oranda azalmış bir hemodinamik rezervin göstergesi olabilmektedir. Pte, hastaların %9-35'inde gelişebilir (56). Kanser hastalarında asemptomatik PTE oranı, kanser olmayan hastalara göre yüksek bulunmuştur (57). Senkop yaşlılarda daha yaygın semptom olup, yan ağrısı ve hemoptizi daha az görülür (58).

Pulmoner embolinin klinik bulguları; masif, submasif ve masif olmayan olarak 3 şekilde sınıflandırılır. Masif pulmoner embolide, kardiyopulmoner arrest veya hipotansiyon-şok eşliğinde akut sağ ventrikül yetmezliği bulunmaktadır. Submassif pulmoner embolide, normal sistemik kan basıncına karşı ekokardiyografi ile tespit edilen sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) belirtileri bulunmaktadır. Masif olmayan pulmoner embolide sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normaldir (55).

2.6.Klinik Olasılık Skorlama

Nefes darlığı veya göğüs ağrısı olan her hastada PE aranması, yüksek maliyetlere ve gereksiz testlerin komplikasyonlarına yol açabilir. Pulmoner emboli ekarte kriterleri (PERC), acil servis hastaları için, klinik gerekçelerle, pe'ye sahip olma olasılığı çok düşük olan ve gereksiz ileri tetkik ve komplikasyonlardan kaçınmak için geliştirilmiştir. Tablo 5’de PERC, pulmoner emboli tanısından uzaklaştıran kriterler verilmiştir (59).

Tablo 5. PERC Pulmoner Emboli Dışlama Kriteri

✓ Kalp hızı<100/dk
✓ Yaş <50
✓ Parmak ucu satürasyonu ≥ 95%
✓ Östrojen kullanımı yok
✓ Hemoptizi yok
✓ Geçirilmiş DVT veya PTE hikâyesi yok
✓ Tek taraflı bacak şişliği yok
✓ Son 4 haftada geçirilmiş cerrahi veya hastane yatışı gerektiren travma öyküsü yok

Klinik bulgular ve laboratuvar bulguları, klinik şüphe varsa tanıyı destekler aksi durumda bizi o tanıdan uzaklaştırır. Bu nedenle, klinisyenin özgüllüğü ve duyarlılığı eksik olan bu testlerin yorumlanması ve doğru tahmini daha önemlidir. Nihai karar vermede ana sınırlamalar standardizasyon eksikliğidir(60). Bu nedenle, son birkaç yılda bazı kesin tanıya yönelik klinik tahmin kuralları geliştirilmiştir. En sık kullanılan klinik tahmin kuralı Wells (Tablo 6) ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş Kanada kuralıdır (61,62). Bir diğeri ise Geneva kurallarıdır(Tablo 7). Her iki tahmin kuralları klinik uygulamaya onların benimsenmesini artırmak amacıyla basitleştirilmiştir (63); basitleştirilmiş versiyonları dışarıdan doğrulanmıştır (64). Kullanılan puana bakılmaksızın, teyit edilmiş PE hastalarının oranının düşük olasılık kategorisinde %10, orta olasılık kategorisinde %30 ve yüksek olasılık kategorisinde %65 olması beklenebilir (65).

Tablo 6. Wells (Canadian) Pulmoner Tromboemboli Klinik Tahmin Skorlaması

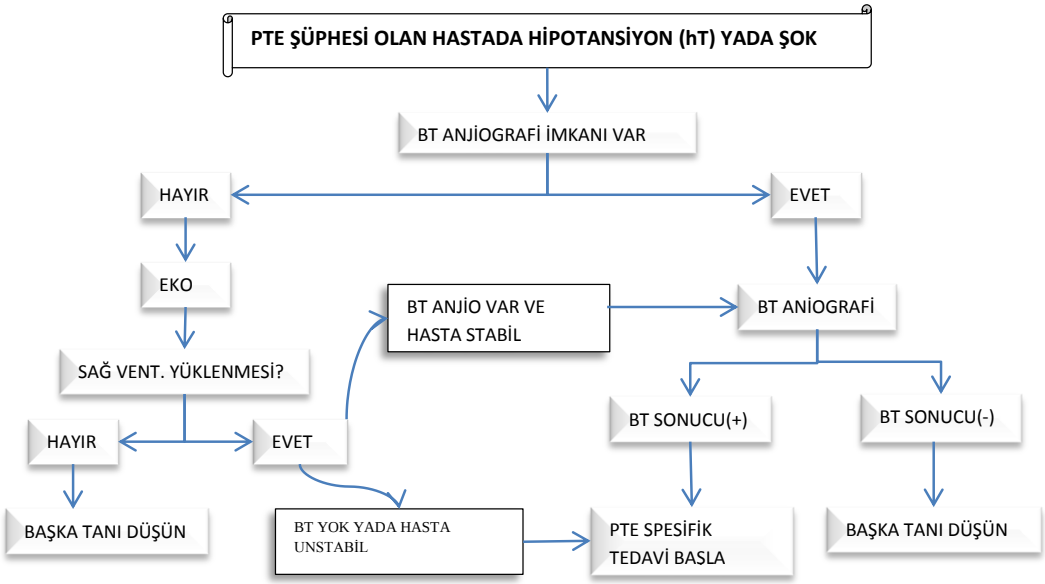
WELLS KURALI	KLİNİK KARAR VERME PUANLARI	
	ORJİNAL	BASİTLEŞTİRİLMİŞ
Önceki Dvt veya Pte öyküsü	1,5	1
Kalp hızı>100/dk	1,5	1
4 hafta içerisinde cerrahi ya da immobilite öyküsü	1	1
Hemoptizi	1	1
Aktif kanser	1	1
Dvt klinik bulguları	3	1
PTE dışında muhtemel tanının olmayışı	3	1
KLİNİK OLASILIK		
3 SEVİYELİ SKORLAMA		
• DÜŞÜK	0-1	
• ORTA	2-6	
• YÜKSEK	>6	
2 SEVİYELİ SKORLAMA		
• PTE OLASI	>4	>1
• PTE OLASI DEĞİL	0-4	0-1

Acil servise Pte şüphesi ile başvuran hastaların (dört pulmoner anjiyografi ile doğrulanmış kontrollü çalışmanın analizinde) Wells ve Cenevre puanlaması uygulanan vakalarda; kanıtlanmış PTE prevalansı düşük olasılıklı olanlarda %10, orta olasılıkta %30-40 ve yüksek olasılıkta %67-81 idi. Bu bulgular, düşük / orta dereceli klinik skorlamanın, özellikle D-dimer gibi invaziv olmayan tanı yöntemlerinin negatif gelmesi ile PTE tanısının dışlanmasını öngörebileceğini göstermektedir. Cenevre Puanlama prospektif sadece ayakta gelen hastalarda, Wells puanlama ise travma ve yatan hastalarda doğruluğunu kanıtlamıştır (66).

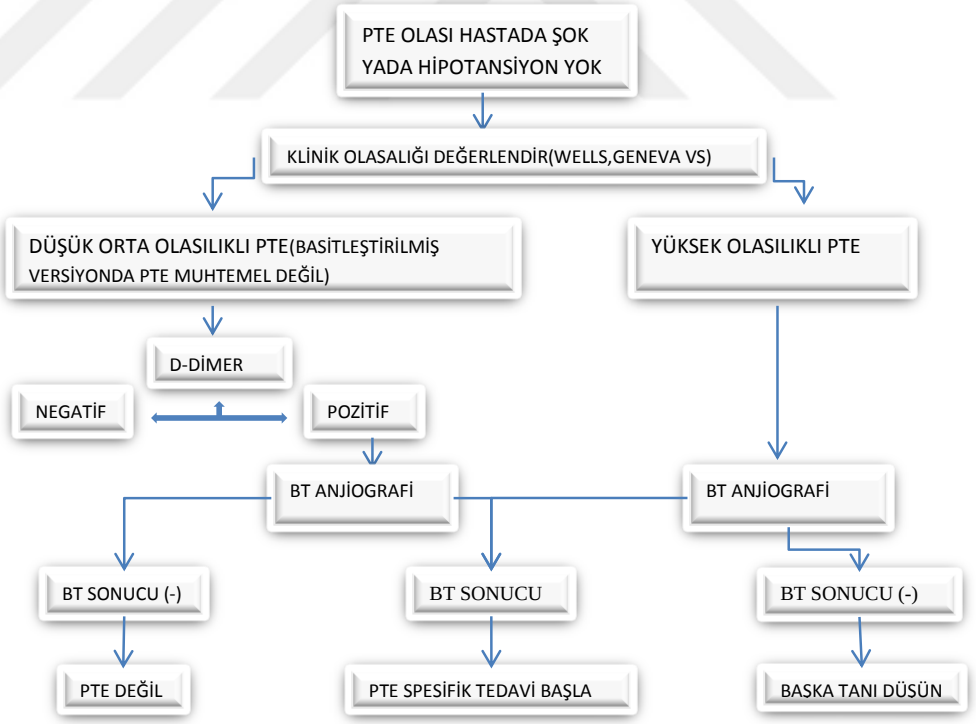
Tablo 7. Orijinal Geneva ve Modifiye Geneva PE Klinik Skorlaması

BULGU	ORJİNAL GENEVA	MODİFİYE GENEVA
Yaş >65	1	1
Aktif kanser	2	1
Hemoptizi	2	1
Önceden bilinen DVT veya PTE öyküsü	3	1
Son 1 ayda cerrahi veya alt ekstremite fraktürü	2	1
Alt ekstremite tek taraflı ödem ve ağrı	4	1
Spontan baldır ağrısı	3	1
Nabız 74-94/dk	3	1
Nabız ≥95/dk	5	2
KLİNİK OLASILIK		
3 SEVİYELİ SKORLAMA		
• DÜŞÜK	0-3	0-1
• ORTA	4-10	2-4
• YÜKSEK	>10	>4
2 SEVİYELİ SKORLAMA		
• PE OLASLIĞI YÜKSEK	0-5	0-2
• PE OLASILIĞI DÜŞÜK	>5	>2

Acile gelen hastalarda PERC kriterlerin hiçbiri mevcut değilse, PTE olasılığı çok düşüktür ve daha fazla araştırma gerekmez. Bu kriterlerden biri bile varsa, hastalar için D-dimer seviyesi kontrol edilmeli veya görüntüleme ile ileri muayene yapılmalıdır (67). Prospektif ve retrospektif çalışmalarda PERC negatif olan hastaların PTE riski 0-1.4% (68, 69) olarak bildirilmiştir. Pte şüphesi olan hastalarda hipotansiyon (hT) ve şoku olan ya da olmayan hastalar için tanı algoritması Şekil 1 ve 2'de özetlenmiştir (55).



Şekil 1. Şok ya da Hipotansiyonun (hT) Eşlik Ettiği PTE Şüphesi Olan Hastada Tanı Algoritması (ESC 2014'den alınmıştır.)



Şekil 2. Pte Olası Hastada Şok ya da Hipotansiyonun Bulunmadığı Hastada Tanı Algoritması

2.7. Pulmoner Tromboembolizmde Tanı

PTE tanısı klinik şüphe ile başlar. PTE olan veya olmayan hastalarda dispne, plöritik göğüs ağrısı, öksürük, substernal göğüs ağrısı, ateş, hemoptizi, senkop, tek taraflı bacak ağrısı ve şişme gibi birçok semptom ve bulgu neredeyse benzer oranlarda görülür (Tablo 8). Bu bilgilerden görülebileceği gibi, PTE'ye özgü herhangi bir belirti veya bulgu yoktur.

Tablo 8. Pulmoner Emboli Tanısı Alan ve Almayan Hastalarda Semptom ve Bulguların Kıyaslanması (70)

Belirti ve bulgular	PE tanısı alan hastalar	PE tanısı almayan hastalar
Dispne	%50	%51
Plöretik göğüs ağrısı	%39	%28
Öksürük	%23	%23
Substernal göğüs ağrısı	%15	%17
Ateş	%10	%10
Hemoptizi	%8	%4
Senkop	%6	%6
Tek taraflı bacak ağrısı	%6	%5
DVT (Tek taraflı bacak Şişliği)	%24	%18

Tanı testlerinin temel amacı, PTE şüphesi olan hastalarda pahalı ve invaziv bir yöntem olan pulmoner anjiyografi ihtiyacını azaltmaktır. Bu nedenle klinik değerlendirme, D-dimer seviyesi, alt ekstremite dopler ultrasonografisi, ventilasyon / perfüzyon sintigrafisi ve pulmoner BT anjiyografisi gibi tanı yöntemleri de dahil olmak üzere farklı tanı yollarına gidilmiştir (70, 71).

2.7.1 D-Dimer

D - dimer testi, olasılık skorlamasına göre düşük ve orta risk grubu olarak sınıflandırılan hastaların belirlenmesinde bir sonraki tanı yöntemidir. Akut trombozdan sonra kandaki D-dimer seviyesi fibrinoliz ile birlikte yükselir (72).

D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllüğü düşüktür. Cerrahi müdahale, ciddi enfeksiyonlar, böbrek hastalıkları, travma, maligniteler, sistemik lupus eritematozus (SLE), gebelik vb. Testin pozitif olduğu durumlarda. D-dimer, kantitatif ve kalitatif yöntemlerle serumda ölçülür. ELISA ve Turbidimetrik test en hassas testlerdir (73). D-dimer'i yükselten bazı değerler tablo 9'da gösterilmiştir.

Gelen hastayı klinik muayene ve labaratuvar bulgularından d-dimer ile birlikte değerlendirdiğimizde, tanı için başka prosedürleri %30 oranında azaltılabilmekteyiz (74). 3306 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada, negatif D-dimer (<500 μg / L) ve Wells skorlamasında, skoru ≤ 4 olan hastalarda 3 ay sonunda çok düşük (%0.4) oranda ölümcül olmayan pte saptanmıştır (74,75). Masif PTE'de, D-dimer teşhis amaçlı kullanılmaz. Pte, D-dimer seviyesi normal olsa bile yüksek klinik riski olan hastalarda dışlanamaz.

Tablo 9. D-dimer Yüksek Saptanan Hastalıklar

✓ **Arteriyel tromboembolik hastalıklar**	✓ Dissemine intravasküler koagülasyon	✓ Malignite
✓ **Myokard enfarktüsü**	✓ Preeklampsi veya eklampsi	✓ Böbrek hastalığı
✓ **Stroke**	✓ Anormal fibrinolizis; trombolitik ajan kullanımı	✓ Nefrotik sendrom
✓ **Akut ekstremite iskemisi**	✓ Kardiyovasküler hastalık, kojestif kalp yetmezliği	✓ Akut böbrek yetmezliği
✓ **Atriyal fibrilasyon**	✓ Ciddi enfeksiyon/sepsis/inflamasyon	✓ Kronik böbrek yetmezliği ve altta yatan kardiyovasküler hastalık varlığı
✓ **İntrakardiyak trombüs**	✓ Cerrahi/travma	✓ Normal gebelik
✓ **Venöz tromboembolik hastalıklar**	✓ Sistemik inflamatuar yanıt sendromu	
✓ **Derin ven trombozu**	✓ Orak hücreli anemi vazo-oklüziv atak	
✓ **Pulmoner emboli**	✓ Ciddi karaciğer hastalığı	

D-dimer fibrinoliz başladıktan sonra 2 saatte kanda ölçülebilir (76). Cut-off değeri 500 mikrogram/L 50 yaşının altındaki hastalarda önerilirken; 50 yaş üzerindeki hastalarda yaş x 10 mikrogram/L formülü ile cut-off hesaplanması tavsiye edilmektedir (52). D-

dimer testinin yarı ömrü 8 saattir. Dikkat edilmesi gereken bir hususta; D-dimerin vte semptomları başladıktan sonra sadece 3 gün yüksek düzeyde seyretmesidir (77).

2.7.2 Arteriyal Kan Gazı

Arteriyel kan gazının (AKG) ölçülmesi PE hastalarında tanı koydurmamakla birlikte klinik şüpheyi arttırmada yardımcıdır. Akut PE'li hastalarda, arteriyel kan gazı analizinde ortalama kısmi oksijen basıncı (PaO2) daha düşük bulunmuştur. Öngörülen kısmi oksijen basıncı ile alveollerde ölçülen kısmi oksijen basıncı arasındaki fark yani alveolo-arteriyel oksijen gradyanı (P (a-A) O2) artmıştır. Normalde, alveoler-arteriyel oksijen gradyanı 5 mmHg'dir, ancak yaşla birlikte bu değer yükselir ve 20 yaşından sonra her 10 yılda bir 4 mmHg artış beklenir (78).

Arteriyel oksijen satürasyonu hastalığın mortalitesi hakkında da bilgi verebilir. satürasyonu %95 ve üzerinde olanlar, hipoksik hastalara nazaran daha düşük mortaliteye sahiptir (79).

2.7.3 Akciğer Grafisi

Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE tanısı almış hastaların yaklaşık %20'sinde akciğer radyografisi normal olarak görülmüştür. PTE'de saptanabilecek akciğer grafisi bulguları Tablo 9'da gösterilmiştir. Bu bulgular PTE'ye özgü değildir (80-81). Normal göğüs grafisi olan ancak hipoksemisi bulunan bir hastada, hava yolu obstrüksiyonu gibi bir bulgu yoksa, PTE şüphesi ön plana çıkarılmalıdır.

Tablo 10. PTE'li Hastalarda Saptanabilecek Akciğer Grafisi Bulguları

- Çizgisel (subsegmental) atelektazi
- Plevral sıvı
- Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)
- Diyafragma yükselmesi
- Pulmoner arter genişlemesi
- Ani damar kesilmesi
- Sağ ventriküler belirginleşmesi
- Lokal damarlanma azalışı – saydamlık artışı (Westermark işareti)

2.7.4 EKG

PTE hastalarında elektrokardiyografik bulgular tanıya spesifik değildir. Perikardit ve Miyokard enfarktüsü gibi hastalıkların ayırıcı tanısına yardımcı olur. Akut PTE'de EKG bulguları Tablo 10'da özetlenmiştir. Atriyal aritmiler altta yatan bir kalp hastalığının varlığında daha sık görülür. PTE'ye özgü olduğu düşünülen S1Q3T3 deseni (McGinn-White işareti) çok daha nadir görülmektedir. EKG bulguları, embolinin genişliği ve hemodinamik durumu hakkında fikir verebilmektedir. EKG'de, V1-V3'te s1q3t3 paterni, Sağ taraflı blok olması ve T dalgasının inversiyonu, sağ ventrikül disfonksiyonundan şüphelendirmektedir (82, 83). Şiddetli Pte'lerde sağ ventrikül yükünü gösteren V1-4 derivasyonlarında T negatifliği, V1'de QR paterni, komplet veya inkomplet sağ dal bloğu ve S1Q3T3 gibi EKG bulguları yaygındır; hafif embolinin yaklaşık %40'ında sadece sinüs taşikardisi görülür (52).

Tablo 11. PTE'li Hastalarda Saptanabilecek EKG Bulguları

Sinüs taşikardisi	Sağ aks sapması
Atriyal ekstrasistol	Sağ ventrikül yüklenme bulguları
Yeni gelişen atriyal fibrilasyon	• V5'de S dalgası
Sağ dal bloğu	• Sağ dal bloğu
McGinn-White işareti S1Q3T3	• V4-6'da ST çökmesi
DIII ve Avf'de Q dalgası	• V1, aVR ve DIII'de ST yükselmesi
V1'de QR	• V1'den V3 veya V4'e kadar T dalgasında negatifleşme

2.7.5 Kardiyak Troponin

Kalp kaslarına özgü bir enzimdir. Masif pulmoner emboli nedeniyle akut sağ kalp yetmezliğine bağlı RV dilatasyonu, RV'nin oksijen talebini arttırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta RV kaslarında mikro enfarktüs meydana gelebilir. Bu alanlardan troponin salınımı gerçekleşir. Artan serum troponin seviyeleri sağ ventrikül de fonksiyon bozukluğunu gösterir (84). Bazı hastalarda, kardiyak troponinin kana salınımı 6-12 saat kadar sürebilir. PE'nin neden olduğu troponin artışı 40 saat içinde normale döner. Artmış troponinin erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur (84-85).

2.7.6 Natriüretik Peptidler

Yüksek ventriküler dolum basıncı olduğunda, Brain natriüretik peptid ve N-terminal probeyinnatriüretik peptid (NTproBNP) ventriküler kaslardaki hücrelerden salınır. Bu nedenle, RV Kas liflerinde gerginlikte artışı ve miyokard da hipoksemi gibi patolojik durumlarda, seruma salgılanan BNP miktarı artabilir (86,87). Troponin, BNP ve NTproBNP ölçümleri, masif ve submasif PE olgularını prognostik değerlendirme için nonmasif olgulardan ayırmada yararlı olabilir (88,89).

2.7.7 Laktat

Hipoksi ve oksijensiz solunum durumunda laktat seviyeleri artar. Organ disfonksiyonunun bir belirteci olarak kullanılır. Sepsis, organ yetmezliği, travma da artar (90). Son literatürde pulmoner embolide laktat düzeylerinin arttığı ve bu artışın mortalite üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. 2013 yılında 270 hasta ile yapılan çalışmada, 81 vakada (%30) laktat yükselmesi bulunmuştur (91). Tüm nedenlere bağlı mortalite, laktat yüksek grupta %17.3 iken laktat normal grupta %1.6 saptanmıştır. Pulmoner emboliye bağlı mortalite de ise laktat yüksek grupta %13.6 ve laktat normal grupta %0.5 olarak bulundu (91). 2015 yılında 496 normotansif PE olguda yapılan bir başka çalışmada, 135 olgunun (%27.2) laktat yüksek grubunda artmış laktat düzeyleri ve artmış mortalite olduğu bulunmuştur.

2.7.8 Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Trombositler kanın en küçük şekilli elemanları olup çekirdekleri bulunmaz. Esas olarak kemik iliğinde üretilirler ve ortalama 7 günlük ömre sahiptirler. Trombositlerin yaklaşık %65'i kanda bulunur %35'i ise dalakta bulunmaktadır. Kan pıhtılaşması, vasküler bütünlük, vazokonstriksiyon ve adezyon – agregasyon aktivasyonu sağlamak ve damar duvarı hasarında ilk aşaması olan kanamayı durdurmak için plak oluşumundan sorumludur. Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombositlerin boyutunun göstergesidir. Ortalama trombosit hacmindeki artış, trombositlerin çapında bir artış anlamına gelir. Bu artış, kemik iliğinde trombosit sentezini arttırdığını göstermektedir. Böylece daha büyük, daha genç ve fonksiyonel olarak daha aktif trombositler üretilir. MPV artmış olarak tespit edilir. Ortalama trombosit hacmi koroner kalp hastalığı ve inme riskinde artış meydana getirir. Çünkü genç trombositler daha büyüktür ve daha büyük agregasyon gücü mevcuttur, bu nedenle damarlar daha kolay tıkanabilir. Trombosit aktivasyonu akut koroner sendrom oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Arterlerde tıkayıcı olayların

gelişimi iki aşamada gerçekleşir: trombozun büyümesi, olgunlaşması aterosklerotik plak ve plak rüptürüdür. Bu duruma aterotromboz denir (92). Trombosit agregasyonu ve akut koroner sendromlar (AKS) arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Bu hastalarda trombosit aktivasyonunun arttığı, aktif trombositlerden salınan beta-tromboglobulin, trombosit faktörü 4 ve tromboksan A2 sekresyonunun maksimize edildiği gösterilmiştir (93). Trombosit açısından zengin trombüs, kararsız angina pektoris (USAP) oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. USAP ve akut miyokard enfarktüsü (AMI) öncesi hastalarda kemik iliğinde megakaryosit aktivitesinin hızlandığı ve dolaşımdaki trombosit sayısı hacminin arttığı bildirilmiştir (94). Beklemiş kanda, eritrositler şişer ve trombositler parçalanır. Böylece MPV artar ve trombosit sayısı azalabilir. Ortalama trombosit hacmi çok hassas bir testtir. Alınan bir kan örneğindeki değer 2-6 saat sonra bozulur. Bu nedenle, numuneyi 3 saat içinde çalıştırmak idealdir. Ortalama trombosit hacmi genellikle trombositopeni ayırıcı tanısında arzu edilen bir testtir.

2.7.9 Ekokardiyografi

Ekokardiyografi PE tanısı için hassas değildir. RV disfonksiyonunu tespit etmek için bir şiddet belirteci olarak kullanılır ve ana pulmoner arterde bulunan ve intrakardiyak trombüsü tanımlayabilir (95). Doğrulanmamış şüpheli PE olan hemodinamik olarak dengesiz hastalarda veya diğer şiddet belirteçleri olan hastalarda, ekokardiyografi acil terapötik kararları yönlendirmek için yararlı veriler sağlayabilir.

2.7.10 Akciğer sintigrafisi

Daha önce yaygın olarak kullanılan sintigrafi, özellikle multidetektör (≥4) BT anjiyografisinden sonra daha az sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Sintigrafi, BT anjiyografisi olmayan hastalarda, klinik olasılığın yüksek olduğu ancak spiral BT'nin tanı koymadığı (nondiagnostik) ve kontrast madde alerjisi veya böbrek yetmezliği öyküsü olan hastalarda alternatif bir seçenektir. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini tespit etmek için hassas fakat spesifik olmayan bir testtir (96).

Testin temel prensibi, akciğer kılcal damarlarının küçük bir bölümünü bloke eden ve akciğer perfüzyonunu doku seviyesinde değerlendiren teknetyum (Tc) -99m etiketli albümin makroagregatlarının intravenöz enjeksiyonu ile olmaktadır. Bu parçacıklar pulmoner arter dallarının tıkandığı periferik kılcal damara ulaşamadığından, bu alanlar ve

tıkanıklık sonrası yatağa ulaşamayan parçacıklardan dolayı ortaya çıkan görüntülerde “soğuk" olarak görünecektir.

Pulmoner emboli hastalarında ventilasyon normal iken perfüzyon bozulmaktadır. Muayeneden sonra hastalara normal, çok düşük olasılık, düşük, orta ve yüksek olasılık olarak 5 farklı sonuca varılabilmektedir (97). 1995 yılında, PIOPED (pulmoner emboli tanısının prospektif araştırması) çalışması, VPS’nin güvenliğini ve doğruluğunu araştırmıştır (98). Yüksek olasılık sonucunun pozitif prediktif değeri ve normal sonucun negatif prediktif değeri çok yüksek bulunmuş olup güvenilir olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, düşük ve çok düşük risk grubunda PE pozitifliği çok düşük bulunduğundan güvenilir değildir (98).

2.7.11 Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), pe şüphesi ile ilgili olarak birkaç yıldır değerlendirilmiştir. Bununla birlikte büyük ölçekli çalışmaların sonuçları (99, 100), bu tekniğin umut verici olmasına rağmen düşük duyarlılığı, sonuçsuz MRA taramalarının yüksek oranı ve çoğu acil durum ayarında düşük bulunabilirliği nedeniyle klinik uygulamaya henüz hazır olmadığını göstermektedir. Kompresyon ultrasonografisinde proksimal DVT yokluğu ile birlikte negatif bir MRG'nin klinik olarak anlamlı PE'yi güvenli bir şekilde ekarte edebileceği hipotezi şu anda devam eden çok merkezli bir sonuç çalışmasında araştırılmaktadır [Clinicaltrials.gov Ulusal klinik deneme (NCT) numarası 02059551].

2.7.12 Nötrofil / Lenfosit ve Platalet / Lenfosit

Nötrofil / lenfosit oranı PE dışındaki birçok alanda incelenmiştir ve ilgi odağı olarak araştırmaları devam etmekte olan bir parametredir. Peptik ülser perforasyonu, mezenterik iskemi, akut kolesistit gibi akut abdominal hadiselerde, bazı kanserlerde lenf nodu metastaz belirteçleri olarak, akut iskemik inme ve akut koroner sendrom gibi iskemik olaylarda, aort diseksiyonu gibi vasküler hadiselerde, romatoid artrit ve ankilozan spondilitin alevlenme sürecinde ve akut tonsillit sonrası derin boyun enfeksiyonu gibi çeşitli enfeksiyöz koşullarda NLO değerleri ile ilgili çalışmalar literatürde mevcuttur (101). Ayrıca çalışmalar, lökosit sayısı ile fibrinojenin ilişkili olabileceğini göstermektedir (102). Kardiyovasküler olaylarda koroner damar içi trombüs varlığı artış oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Beyaz küre sayısı, nötrofil, lenfosit

sayısı ve nötrofil / lenfosit oranı (N / L) sistemik inflamasyonun belirleyicileridir (101). Günümüzde n / l oranı, hem akut inflamasyonu yansıtan yüksek nötrofilin hem de fizyolojik stresi gösteren düşük lenfositin olumsuz etkilerini yansıtan bir parametre olarak kabul edilmektedir (102).

Trombosit lenfosit oranı (PLO) önemli bir inflamatuar belirteç olarak bulunmuştur (13,14). Trombosit sayısı, sağ kalımı tahmin etmeye yardımcı olabilecek bir başka hematolojik parametredir ve artmış PLO, kolorektal ve pankreas kanserlerinde sağ kalımın azaldığını gösteren bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (103,104). Yine, PLO'nun küçük hücreli akciğer kanseri ve hepatosellüler kanser gibi birçok kanserde prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (105). Over ve meme gibi kanserlerde de prognostik faktör olarak kullanılmaktadır (106).

2.7.13 Alt Ekstremite Venöz Ultrasonografi

Hızlı bir şekilde uygulanabilir ve iyonize radyasyon içermez. PTE'de, trombüs kaynağı genellikle derin damarlardan kaynaklanır (104, 107). DVT, kesin PTE tanısı alan hastaların %70'inde venöz ultrasonografi ile tespit edilmiştir (108, 109). Deneyimli bir radyolog tarafından venöz ultrasonografi yapıldığında DVT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %90-95 ve %95'dir (109). Bugün, DVT tanısı için venöz ultrasonografi venografinin yerini almıştır. Venöz ultrasonografi esas olarak damarın kompresyona nasıl tepki verdiği değerlendirilerek yapılır. Sağlıklı damar sıkıştırılırken trombüslü damar sıkıştırılamaz. Damarlardaki akım hızına akmak trombüs büyüklüğü ya da derecesi hakkında ilgi vermez. Temel olarak kasık ve popliteal fossa'nın venöz ultrasonografi ile değerlendirilmesi yeterli gelir. Alt ekstremite venöz ultrasonografi ile proksimal DVT uygulanan Pte şüphesi olan hastalarda ileri inceleme yapılmadan tedaviye başlanabilir. Böbrek yetmezliği, kontrast alerjisi olan gebe hastalarda güvenle kullanılabilmesi büyük bir avantajdır (52).

2.7.14 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Günümüzde PTE'de en çok tercih edilen yöntem olmuştur. BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %83 ve %96'dır. Multidetektör (Detektör sayısı ≥ 4) BT'nin piyasaya Sürülmesiyle BT cihazındaki Detektör sayısı arttıkça periferik trombüs (subsegmental trombüs) daha iyi görselleştirilebilmiş ve tanısal doğruluk oranını artırılabilmiştir(110). Doğrudan MDBT'de pulmoner anjiyografide olduğu gibi emboli gösterir. Buna ek olarak

MDBT; akciğer parankimi, mediastinal yapılar, plevradaki ve göğüs duvarındaki patolojiler gibi alternatif tanılar hakkında bilgi verebilecek bir testtir. Bu, pulmoner anjiyografi veya sintigrafiye kıyasla MDBT'nin bir avantajıdır. Aynı zamanda non-invaziv, ucuz ve yaygın olarak kullanılabilmektedir (111). Spiral MDBT görüntülemesi ile %97'de santral ve lober trombüs saptanırken; segmental trombüsün %68'i ve subsegmental trombüsün %25'i tespit edilmiştir (112). Yüksek olmayan klinik olasılık PTE'de negatif ÇKBT yeterlidir. Düşük klinik olasılık PTE olan hastalarda segmental veya subsegmental seviyelerde emboli tespiti PTE tanısını koymak için yeterlidir. Pulmoner BT anjiyografisi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle düşünülmelidir. Bazı hastalarda kontrast nefropati gelişebilmektedir, çünkü görüntüleme sırasında kontrast madde verilir. Kreatinin seviyeleri 1.1 mg / dl'nin üzerinde olan hastalarda, kontrastlı BT anjiyografisi öncesinde 1 saat boyunca 3ml/kg/saat, çekim sonrası ise 6 saat boyunca 1 ml/kg/saat'den serum fizyolojik verilmesi uygun görülmüştür. Bu profilaktik sıvının kontrastla ilişkili nefropati insidansını azalttığı görülmüştür. Bununla birlikte, kontrast madde verilen hastalara 2 gün boyunca günde iki sefer olmak üzere 600 mg asetil sistein verilmesinin böbrek üzerinde olumlu etkileri olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat asetil sisteinin, kreatinin klirensi 50 ml / dak'ın altında ve böbrek yetmezliği olan hastalarda tercih edilmemesi gerektiği çalışmalarda bildirilmiştir (72, 52, 113).

2.8 Altın Standart Testler

2.8.1 Pulmoner Anjiyografi

APE'de kesin tanı sağlayan altın standart test olarak konvansiyonel pulmoner anjiyografi olarak kabul edilir. Bununla birlikte, subsegmental arterlerde trombüs için seçici pulmoner anjiyografi bile tanı konmayabilir. Konvansiyonel anjiyografide mortalite oranı %0.5 ve majör morbidite oranı %1 minör komplikasyonlar %5 civarındadır (114). Ölümlerin çoğunluğu hemodinamik bozukluk veya solunum yetmezliği olan hastalarda meydana gelmiştir. Bu nedenle, konvansiyonel anjiyografiden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (115,114). Digital subtraction angiography (DSA) hızlı ve rahat çekim olanağı sunması ile periferik trombüs tespit olasılığını artırmaktadır (116).

2.8.2 Konvansiyonel Venografi

Kontrast venografi alt ekstremite ve alt ekstremitenin üstündeki DVT tanısı için altın standarttır. PTE'den şüphelenildiğinde, görüntüleme teknikleri kullanılarak kesin tanıya ulaşılamayan durumlarda DVT'yi araştırmak için ilave tetkik ve son tanı amaçlı venografi kullanılabilir. Klasik venografi ile ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu nedenle günümüzde non invaziv bir teknik olan BT venografisi giderek daha fazla tanı amaçlı yer almaktadır (55).

2.8.3 Tedavi Öncesi Risk Belirleme

Pulmoner emboli tanısı almış hastanın; yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak sınıflandırılması, tedavi seçeneklerini yönlendirmede (antikoagülan/trombolitik) ve prognozu belirlemede yol gösterir (117,118). Prognostik değerlendirmede birbirinden farklı skorlamalar kullanılmaktadır. Bu skorlamalar; bir ay içindeki erken mortalite, nüks ve ölümcül olmayan majör kanama gibi komplike klinik gidişatı tahmin etmede yardımcı olurlar. Bunlar arasında en günceli ve sık kullanılanı pulmoner embolizm şiddet indeksidir (PESI) (Tablo 11). Daha az içerikle karışıklıkları azaltarak kolay hesap için basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi (sPESI) de PESI indeksi ile aynı etkinlikte bulunmuştur (119,120).

Tablo 12. Orijinal ve Basitleştirilmiş Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi (PESI) Parametre

	ORJİNAL(PESI)	**0BASİTLEŞTİRİLMİŞ (sPESI)**
Yaş	Bulunduğu yaş	80 yaşından büyükse 1 puan
Erkek cinsiyet	+10	-
Kanser	+30	1
Kronik kalp yetmezliği	+10	1
Kronik akciğer hastalığı	+10	
Nabız >110 vuru/dakika	+20	1
Sistolik kan basıncı <100mmHg	+30	1
Solunum sayısı >30/dakika	+20	-
Ateş <36 santigrat derece	+20	-
Mental durum bozukluğu	+60	-
Arteriel oksihemoglobin saturasyonu <90%	+20	1
PESI		**sPESI**
Düşük risk **Sınıf I: ≤65** **Sınıf II: 66-85**	**Yüksek risk** **Sınıf III: 86-105** **Sınıf IV: 106-125** **Sınıf V: >125**	Düşük risk: 0 Yüksek risk: ≥1

2.9 Tedavi

2.9.1 Destek Tedavi

Hipoksemi şiddetli PE'nin özelliklerinden biridir ve çoğunlukla ventilasyon ve perfüzyon arasındaki uyumsuzluğa bağlıdır. PE ve SaO2 <%90 olan hastalarda ek oksijen verilmesi endikedir. Hastanın satürasyonunu %92 üzerinde tutmaya çalışılmalıdır (121).

Ortaya çıkan akut RV yetmezliği ve ortaya çıkan düşük sistemik arteryal basınç, yüksek riskli PE hastalarında önde gelen ölüm nedenidir. Akut sağ kalp yetmezliği yönetiminin ilkeleri, kalp yetmezliği Derneği ve Esc'nin pulmoner dolaşım ve sağ ventrikül fonksiyonu üzerine çalışma grubundan yapılan açıklamada gözden geçirilmiştir (122). Santral venöz basınç düşükse, akut PE'li hastalarda kalp indeksini arttırabileceğinden (<500 ml) sıvı kullanılabilir (123).

Yüksek santral venöz basınç belirtileri görülürse, daha fazla hacim yüklemesi kesilmelidir. Vazopressörlerin kullanımı genellikle farmakolojik, cerrahi veya girişimsel reperfüzyon tedavisine paralel olarak (veya beklerken) gereklidir. Norepinefrin, pvr'de bir değişikliğe neden olmadan ventriküler sistolik etkileşim ve koroner perfüzyonda bir iyileşme sağlayarak sistemik hemodinamiği artırabilir. Kullanımı kardiyojenik şoktaki hastalarla sınırlı olmalıdır (124).

2.9.2 Antikoagulan Tedavisi

Erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) PTE hastalarının sınıflandırılması tedavi seçeneklerini (antikoagülan / trombolitik) ve prognozu belirlemeyi sağlar. Düşük riskli hastalar; hastaneden erken çıkarılabilirler veya antikoagülan tedavi baştan evde uygulanabilir.

PE'nin yüksek veya orta olasılığı olan hastalarda, tanı testlerinin sonuçlarını beklerken antikoagülasyon başlatılmalıdır. Bu genellikle subkutan, ağırlık ayarlı düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya fondaparinux veya IV unfraksiyone heparin (UFH) ile yapılır (125). Kinetik verilere dayanarak, aynı derecede hızlı pıhtılaşma önleyici bir etkiyi de vitamin K antagonisti oral antikoagülan ve yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK) ile elde edilebilir (126).

Tedavi kararı alınmış hastalarda öncelikle kanama riski ve hastalığın şiddeti açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Aktif iç organ kanaması olan, yeni gelişmiş

spontan intrakranyal kanaması bulunan hastalarda mutlak kontrendikasyonlardır (127). Hızlı antikoagülasyon için intravenöz standart heparin veya subkutan DMAH veya fondaparinuks kullanılmaktadır. Daha sonra, tedavi genellikle oral vitamin k antagonisti veya YOAKs ile devam etmektedir (128,129). En az üç ay boyunca (3-6 ay) antikoagülan tedavi (ikincil profilaksi) nüks ve erken mortaliteyi önemli ölçüde azaltır (128,129). Standart Heparin antitrombin üzerinde antikoagülan aktivite gösterir. Heparin antitrombine bağlanarak aktive edilmiş faktör 9-10-11'i inhibe eder (130). DMAH ve standart heparin arasındaki fark, DMAH'ın fXa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilmeleridir. DMAH genellikle günde iki kez verilir, ancak günde tek doz preparatlarda bulunmaktadır (131). Fondaparinux Pentasakkarit, FXa'nın sentetik ve seçici bir inhibitörüdür. Yarı ömür 15-20 saat kadar olduğundan, günde sadece bir doz uygulanmaktadır (132,133). K vitamini antagonisti, pıhtılaşma faktörlerinin sentezini inhibe ederek etki etmekte olup faktör 2-5-7-9 ve 10 K vitamini nedeniyle karaciğerde heparinler ile başlatılan tedavinin ilk 24 saati tedaviye eklenmelidir.

2.9.3 Trombolitik Tedavi

Pulmoner emboli vakalarında trombozu aktif olarak çözen trombolitik ilaçlar, pulmoner perfüzyon, hemodinamik bozulma, gaz değişimi ve RV işlevlerini hızla geliştirip düzeltmektedir (134). İlk 48 saat içinde uygulanması trombolitik tedaviyi daha etkili kılmaktadır (135).

Mutlak endikasyonlar şok ve kalıcı hipotansiyondur. Hipotansiyon olmayan ancak sağ ventrikülde serbest trombüs veya büyük perfüzyon defekti olan olgularda klinisyenin kararına göre verilir. Kullanılan antitrombolitik ajanlar streptokinaz, ürokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatörüdür (rt-PA) (136).

Tıbbi embolektomi olarak bilinirler ve plazminojeni plazmaya dönüştürerek aktivite gösterip etki ederler (137). Alteplaz 2 saat, ürokinaz ve streptokinaz 12-24 saat içinde verilmelidir. Trombolitik tedavinin amacı, pulmoner arter trombozunu kısa vadede düzeltip sağ ventrikül disfonksiyonunu düzeltmek, hipotansiyon ve hipoksiyi düzeltmek ve uzun vadede hem PE komplikasyonlarını önleyerek yaşam kalitesini artırmak ve mortaliteyi azaltmaktır (138).

Trombolitik tedavinin kesin ve rölatif komplikasyonları vardır (139). Tam etkin maddelerine (küçük kanama ve adet kanaması hariç) Aktif kanama, önceki intrakraniyal

kanama, intrakraniyal kitle, yapısal kardiyovasküler malformasyon, kafa travması ya da kraniospinal cerrahisi, aort diseksiyonu bulunmaktadır.

Rölatif kontrendikasyonları: Kronik kontrolsüz hipertansiyon, Sistolik kan basıncı> 180 mmHg, Diyastolik kan basıncı> 100 mmHg kan basıncı, önceden bulunmayan kranial spinal cerrahi, iskemik serebrovasküler hastalık(son 3 ay), travmatik kardiyopulmoner resüsitasyon, perikardiyal efüzyon, diyabetik retinopati, hamilelik,> 75 yaşında olmak, Perikardit , < 60 kg ağırlığında bulunmak, aktif peptik ülser olarak sıralanabilmektedir.

2.9.4 İnferior Vena Kava Filtreleri

Vena kava inferior filtresinin kullanılmasının tek nedeni pulmoner tromboemboliyi (PTE) önlemektir. İnferior vena kava filtrelerinin kesin endikasyonları olarak: akut proksimal alt ekstremite de DVT veya PTE olan hastalarda antikoagülan tedaviye kontrendikasyon bulunması, tedavi altında kanama komplikasyonları veya antikoagülan tedaviye rağmen nükslerin görülmesi olarak söylenebilir (140). DVT'nin yeri, bir filtre takılacak hastalarda bilinmelidir. Trombüs böbrek damarlarından, kalp odalarından veya üst ekstremite damarlarından kaynaklanıyorsa, inferior vena kava içine sokulacak filtrenin kullanımı açısından yararı olmayacaktır. Hasta heparin tedavisi altındaysa işlemden dört saat önce kesilmeli, eğer DMAH kullanılıyorsa işlemden en az 12 saat önce kesilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışmaya Ocak 2014 ve Ağustos 2019 tarihleri arasında Turgut Özal Tıp Merkezi (TÖTM) acil servisine terleme, göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi, senkop şikâyetleri ile başvuran ve ICD 10 kodlama sistemine göre I-26 tanı kodu işlenmiş PE tanısı konan 80 kadın ve 64 erkek hastaya ilişkin veriler geriye yönelik olarak alındı. PTE tanısı konmuş hastaların bilgileri "Enlil Medikal Bilgi Sistemi" kullanılarak hastane bilgi sistemi üzerinden alındı.

PE, klinik şüphesi olan hastaların EKO ve Doppler'i yapıldı. Hastaların daha önceden geçirilmiş Hematolojik hastalıkları olanlar, Myokard enfarktüsü olanlar, Renal hastalıkları olanlar, Karaciğer hastalıkları olanlar, Sepsis ya da inflamasyonu olanlar ve öz geçmişinde kanser hikayesi olup olmadığı bilgilerini içeren anamnezleri tespit edildi ve bu hastalıkları olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların anamnez bilgileri incelendikten sonra sistemik ve solunum muayeneleri tarandı. Hastaların kan basınçlarına uygun bir şekilde ölçüm yapıldı. Tüm hastalarda White Blood Cell (WBC), hemoglobin, trombosit, lökosit, nötrofil, mpv, lenfosit, d-dimer, CRP ve prokalsitonin değerleri incelendi. Tüm hastaların EKG'si notlardan tarandı, dinamik bilgisayarlı tomografisi, EKO'ları ve venöz alt extremite dopplerleri tarandı.

Yapılan görüntüleme yöntemleri ve tetkikleri sonrasında elde edilen veriler oluşturulan hasta bilgileri formuna kaydedildi ve istatistiksel analizler yapıldı.

Tez çalışmamız İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Acil Servisine başvuran hastaların verilerinin incelendiği geriye dönük bir araştırmadır. Tez çalışmamız için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı' nın 05.03.2019 tarih ve 2019/5-5 karar numarası ile onayı alınmıştır.

3.2. İstatistiksel Analiz

Nicel veriler ortalama ve standart sapma veya ortanca ile minimum ve maksimum, nitel veriler ise sayı ve yüzde değerleri ile özetlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ve varyansların homojenlik kontrolü ise Levene testi ile değerlendirildi. Verilerin analizinde bağımsız örneklerde t testi ile Mann Whityney U testi

kullanıldı. Analizlerde IBM SPSS Statistics version 26.0 for Windows paket programı kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

Acil servisimize pulmoner emboli tanısı alan ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan 144 hasta geriye dönük olarak incelendi. Olguların 64'ü erkek (%44,4), 80'i kadın (%55,6) idi. Olgulara yaşları değerlendirildiğinde en genci 17 yaşında, en yaşlısı 92 yaşında olup ortalama yaşları 63±12 yıl idi.

Çalışmaya alınan hastaların tansiyon, hemogram değerleri, prokalsitonin ve CRP değerleri 40 yaş altındakiler ve üstündekiler olarak ayrı ele alınıp tanımlayıcı istatistik değerleri incelenmiştir.

Tablo 13. 40 Yaş Altı ve 40 Yaş Üstü Hastaların Laboratuvar Değişkenlerine ilişkin Tanımlayıcı İstatistikler

Değişkenler	YAŞ Sınıflaması					
	40 yaş altı			40 yaş üstü		
	Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortanca	Minimum	Maksimum
Sistolik arteryel kan basıncı (mmHg)	125	90	166	128	86	216
Lökosit (10^3/µL)	11.00	4.07	24.40	10.30	4.20	53.60
Lenfosit (10^3/µL)	2.20	0.61	9.14	1.73	0.20	10.05
Nötrofil (10^3/µL)	7.58	0.80	18.87	6.97	1.00	23.04
Prokalsitonin	0.24	0.07	13.32	0.25	0.03	798.00
Crp (mg/dl)	2.34	0.35	19.70	2.66	0.30	29.70
Nötrofil/Lenfosit oranı (%)	3.94	0.22	23.03	4.38	0.29	96.00
Platelet/Lenfosit oranı (%)	117.27	2.16	466.67	137.80	2.50	1458.33
MPV (fL)	9.30	6.70	12.40	9.95	6.40	14.00

Yaş ile tam kan sayımında, sistolik kan basıncında, crp ve prokalsitonin değerleri arasında parametrik olmayan bağımsız örneklem testleri yapılmış;

Sistolik kan basıncı açısından yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (p=0,082).

Lökosit değeri (p=0,497) ve lenfosit değerleri (p=0,081) açısından yaş grupları arasında istatistiksel farklılıklar bulunmamıştır.

Nötrofil değerleri ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (p=0,579).

Prokalsitonin (p=0,646) ve CRP (p=0,838) değerleri için yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Yaş grupları arasında Nötrofil/Lenfosit (p=0,215) ve Platelet/lenfosit oranları (p=0,506) bakımından farklılık belirlenmemiştir.

MPV için yaş grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,178).

Tablo 14. Yaş ile Sistemik Arteriyel Kan Basıncı ve Laboratuvar Değişkenleri Arasındaki İlişki

Test	**SKB**	**Lökosit**	**Lenfosit**	**Nötrofil**	**Prokalsitonin**	**Crp**	**Nötrofil / Lenfosit**	**Platelet / Lenfosit**	**MPV**
Mann-Whitney U	1082,000	1277,500	1080,500	1300,500	68,500	1005,000	1174,000	1280,000	1135,000
Z	-1,741	-0,679	-1,746	-0,555	-0,459	-0,204	-1,239	-0,666	-1,347
P Değeri	0,082	0,497	0,081	0,579	0,646	0,838	0,215	0,506	0,178

Yaşı 40 üstü ve 40 altı olan hastaların platelet ve diyastolik kan basınçlarına bakılmış olup; 40 yaş altı 23 hasta ve 40 yaş üstü 122 hastaya bakılmıştır. Ortalama platelet değeri 40 yaş altında 261 (10^3/µL), 40 yaş üstü 122 hasta da ise 237 (10^3/µL) gelmiş olupi yaş grupları arasında platelet açısından istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır (p=0.267).

Diyastolik arteriyel kan basınçları kıyaslandığında; 40 yaş üstü 121 hasta, 40 yaş altı 23 hasta incelenmiştir. 40 yaş üstü hastalarda ortalama diyastolik arteriyel kan basıncı 77 mmHg gelirken, 40 yaş altı hastalarda bu ortalama 76 mmHg gelmiştir. İstatistiksel olarak 40 yaş üstü ve altı bireylerin diyastolik kan basınçları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.551).

Tablo 15. 40 Yaş Üstü ve 40 Yaş Altı Hastalarda Platelet ve Diyastolik Kan Basıncı Ortalama Değerlerinin Analizi

Değişkenler	Yaş Grubu	n	Aritmetik Ortalama	Std. Sapma	P*
Platelet	40 yaş altı	23	260,70	87,961	0,267
	40 yaş üstü	122	237,09	94,175	
Diyastolik Arteryal Kan Basıncı	40 yaş altı	23	76,00	12,877	0,551
	40 yaş üstü	121	77,42	9,961	

*: Bağımsız örneklerde t testi

Tablo 16. 40 Yaş Üstü ve 40 Yaş Altı Pte Hastalarında Platelet ve Diyastolik Arteriyel Kan Basınçlarının Kıyaslaması

	Ortalamaların Eşitliği için t-testi						
						Farkın %95 Güven Aralığı	
Değişkenler	t	sd	P	Ortalama Fark	Std. Hata Farkı	Alt	Üst
Platelet	1,114	143	0,267	23,605	21,197	-18,294	65,505
Dastolik Arteryal Kan Basıncı	-0,597	142	0,551	-1,421	2,381	-6,128	3,285

Hastaların eko sonuçlarında sağ ventrikülde dilatasyona bakılıp sistolik ve diyastolik arteriyel kan basınçları ve laboratuvar değişkenleriyle karşılaştırdığımızda;

Sistolik arteriyel kan basıncı (p=0.621) ve diyastolik arteriyel kan basıncı (p=0.184) için EKO'da sağ ventrikülde dilatasyonu olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılıklar görülmemiştir.

Laboratuvar değişkenlerinden: lökosit (p=0.799), lenfosit (p=0.799), nötrofil (p=0.678) değerlerinde eko sonucunda sağ ventrikülde dilatasyonu olan ve olmayan hastalar arasında değişim gözlenmemiştir.

Platelet değerinde eko sonucu sağ ventrikülde dilatasyonu olan hastalarda ortalama değer olmayanlara oranla düşmüş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0.043**).

MPV değerinde eko sonucu sağ ventrikülde dilatasyonu olan hastalarda ortalama değer olmayanlara kıyasla yükselmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0.009**).

CRP değeri eko sonucu sağ ventrikülde dilatasyonu olan hastalarda ortalama değer olmayanlara göre düşmüş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0.025**).

Nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranlarında eko sonucundaki dilatasyonu olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılıklar saptanmamıştır.

Tablo 17. PTE'de Eko Sonucu Sağ Ventrikülde Dilatasyon Gerçekleşen Hastaların Laboratuvar ve Arteriyel Kan Basınçlarındaki İlişki

	EKO						
	Normal			**Sağ ventrikül dilate**			
Değişkenler	**Ortanca**	**Minimum**	**Maksimum**	**Ortanca**	**Minimum**	**Maksimum**	**P***
Sistolik arteriyel kan basıncı (mmHg)	126	86	216	128	90	182	0,621
Diyastolik arteriyel kan basıncı (mmHg)	75	51	105	80	58	100	0,184
Lökosit (10^3/µL)	4.39	4.07	25.9	10.5	4.2	53.6	0,799
Lenfosit (10^3/µL)	2.89	0.24	5.2	1.73	0.2	10.05	0,799
Nötrofil (10^3/µL)	6.97	0.8	23.04	7.46	2.17	21.35	0,678
Platelet (10^3/µL)	254	8	584	219	2	431	**0,043**
Mpv (fL)	9.45	6.4	12.7	10.3	6.4	14	**0,009**
Prokalsitonin (ng/mL)	0.27	0.03	7.98	0.18	0.04	3.93	0,438
Crp (mg/dl)	3.75	0.3	29.7	2.22	0.3	21.4	**0,025**
Nötrofil / Lenfosit oranı(%)	4.38	0.22	96	4.19	0.29	54	0.961
Platelet/Lenfosit oranı(%)	146.99	2.16	1458.33	123.12	2.50	554.39	0.25

*: Mann-Whitney U test

PTE tanısı almış ve d-dimer çalışılmış 96 hastanın 86'sında d-dimer yüksek 10 kişide ise normal bulunmuştur. Platelet ortalama değerleri; d-dimer yüksekliği olan

hastalarda, normal olanlara göre daha düşük olduğu görülmüş olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır **(p=0.008)**.

D-dimer yüksekliği olan 95 hasta grubunun MPV değerleri incelenmiştir. 85 hastada MPV değeri yüksek gelirken, 10 hastada normal bulunmuştur. D-dimer yüksekliği MPV yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.057).

Tablo 18. D-Dimer Yüksekliğinde Nicel Değişkenlerin Analizi

D-DİMER		**n**	**Aritmetik Ortalama**	**Std. Sapma**	**P***
Platelet	Normal	10	314,60	97,214	**0,008**
	Yüksek	86	228,91	93,835	
MPV	Normal	10	8,4990	1,53941	0,057
	Yüksek	85	9,5453	1,63226	

Tablo 19. D-Dimer Yüksekliğinde Nicel Değişkenlerin Analizi 2

	Ortalamaların Eşitliği için t-testi						
						Farkın %95 Güven Aralığı	
Değişkenler	**t**	**sd**	**P**	**Ortalama Fark**	**Std. Hata Farkı**	**Alt**	
Platelet	2,724	94	0,008	85,693	31,461	23,227	148,159
Mpv	-1,928	93	0,057	-1,04629	0,54276	-2,12410	0,03151

5.TARTIŞMA

Akut pulmoner emboli ani seyreden, nonspesifik semptomları ve spesifik bir testinin bulunmaması ile tanısı güç olan bir hastalıktır. Özgün bir semptom, fizik muayene ve bakılması gereken bir parametrenin olmayışı bizi görüntüleme, labaratuvar ve klinik ile ilgili yeni gelişen algoritmalara yönlendirmiştir.

Avrupa'da 2004 yılında vte ilişkili çalışmada 40 yaşından sonraki her 10 yaş için mortalite riskinin 2 kat arttığı gözlenmiştir (27).

Hansson ve ark.'ının yaptığı çalışmada akut pte nin %65'nin 65 yaş üzeri olduğu göstermiş olup hastaların yaş ortalaması 62 bildirilmiştir (141). Keller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ortalaması 68,5±15,3 idi (142) . Çavuş ve arkadaşlarının 368 PTE hastası ile yapılan çalışmasında yaş ortalaması 66,1 olup kadın oranı %48, erkek oranı %51,6 olarak bulunmuştur (143). Bizim çalışmamızda toplanılan hastaların yaş ortalaması 63 bulunmuş olup, 146 hastadan 60 yaş üstü 91 hasta olduğu görülmüştür; bunların 64'ü erkek (%44,4), 80'i kadın(%55,6) cinsiyet olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda kadın ve erkek cinsiyeti arasında ve yaş ortalamaları hesaplandığında literatürle uyumlu olarak bir fark bulunmadı.

Ortalama trombosit hacim testi trombositlerin büyüklüğünü gösterir. Ortalama trombosit hacmindeki bir artış trombosit çapındaki bir artış anlamına gelir. Bu artış, kemik iliğinin yeni trombosit sentezini arttırdığını gösterir. Böylece daha büyük, daha genç ve daha fonksiyonel trombositler üretilir ve MPV arttıkça tespit edilir.

Yüksek ortalama trombosit hacmi koroner kalp hastalığı ve inme riskini artırır. Genç trombositler hem daha büyük hem de daha fazla agregasyon mukavemetine sahip olduklarından, damarlar daha kolay tıkanabilir. Çalışma deneklerinde MPV değerleri ile emboli arasında anlamlı bir fark bulunmuştur.

Dehghani MR. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MPV'nin sensitivitesi %72 olduğu ancak spesifitesinin %37 olarak bulunduğu görülmektedir (144).

Özkan B. Ve arkadaşlarının yaptığı (74 hasta, 90 kontrol) grubunun olduğu toplam 164 hastalık çalışmada, mpv ve sol atriyal genişleme serebrovasküler olay için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (145).

Kostrubiec M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PE için orta ve yüksek riskli gruplarda düşük riskli gruplara göre MPV değerinde istatistiki olarak anlamlı bir yükselme vardır (146).

Varol E. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre (147) MPV, sağ ventrikül disfonksiyonunu göstermekte ve akut pulmoner embolide artmaktadır. Akut PE'si olan hastalarda trombosit sayıları azalmaktadır. Bizim çalışmamızda da özellikle eko da sağ ventrikül dilatasyonuna neden olan pte hastalarında mpv'de istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulunurken, platelet hacminde anlamlı düşme görülmüştür. Bu bilgiler ışığında mpv'nin bizi pulmoner emboli de semptomların ne kadar ilerlediği ve prognoz hakkında bilgi verebileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda d-dimer'i yüksek bulunan 86 hasta ve normal olan 10 hasta pte hastası ile mpv değerleri karşılaştırılmıştır. D-dimer'i yüksek gelen hastalarda mpv yükselmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Vital bulgulara yönelik sistolik ve diyastolik arter basınçlarına yönelik literatürdeki çalışmalara baktığımızda Hakemi ve arkadaşlarının çalışmasında, sistolik kan basıncı 129±23 mmHg, diyastolik kan basıncı 78±15 mmHg olarak bulunmuştur (148). Dahhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sistolik kan basıncı 118 mmHg (107–137), diyastolik kan basıncı 73 mmHg (61.5–81.5) olarak bulunmuştur (149). Bizim çalıştığımız olgularda ise sistolik kan basıncı ortlama 126 mmHg diyastolik kan basıncı ise 75 olarak ölçülmüş olup çalışmamızdaki sonuçlar literatür ile benzerlik göstermektedir. Diyastolik arteriyel kan basıncının d-dimer yükselmesindeki değişkenliğe baktığımızda aralarında istatistiksel olarak fark göremedik.

Çalışmaya alınan hastaların tam kan sayımında; nötrofil değerlerinin ortalaması 6.97 , lenfosit değerlerinin ortalaması 1.79, platelet değerlerinin ortalaması 254 olarak bulundu. Trombosit / lenfosit oranı, kalpteki ölüm oranının ve aynı zamanda çeşitli onkolojik hastalıkların bağımsız bir belirleyicisi olarak yeni bir inflamasyonun belirtecidir. Kundi ve ark. Tarafından yapılan çalışmada trombosit / lenfosit oranının hastane içi mortalite ve yüksek sPESI skorlaması ile anlamlı korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir. Enflamatuvar belirteçlerin dolayısıyla nötrofil lökosit gibi parametrelerin arttığı bulunmuştur (150). Korhan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma, pulmoner emboli tanısı almış olan 142 hastanın tam kan sayımının ve klinik verilerinin geriye

dönük olarak incelemiş ve masif PE'li hastalarda nötrofil sayısının daha yüksek olduğunu bulmuştur. Aynı çalışmada NLO yüksekliği mortalite lehine anlamlı olarak bulmuştur (sırasıyla p <0.001 ve p <0.001). Çalışmamızda 35 hastanın nötrofil sayısı> 10 bin bulunmuş olup eko'da sağ ventrikülde dilatasyon olanlarda anlamlı fark oluşturmamıştır. Yaqing Ma ve ark.'nın çalışmasında NLO'nun 1 birim artışında, 30 günlük mortalite riskinde % 13 artış olmuştur (151). Varol ve diğ. 107 Pte hastası ve 70 kontrol grubu hastasıyla yapılan 44 çalışmada, PTE grubunda trombosit sayısı anlamlı olarak bizim çalışmamızla korele bir şekilde düşüktü (152). Nötrofil / lenfosit oranı (NLR) ve trombosit / lenfosit oranları (PLR), enflamatuar seyirle daha fazla ilişkili bulunmuştur. Ax ve diğ. hemodiyaliz hastalarına yapılan bir çalışmada PLR'nin inflamatuar bir belirteç olarak kullanılabileceğini söylemiştir (153).

Çalışmamız plateletin literatürle uyumlu bir olarak, submasif veya masif pte'lerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğünü göstermekte ve yaşla birlikte istatistiksel olarak bu değişmenin bize farklılık oluşturmadığını göstermiştir. Akut faz reaktanı ve inflamasyon parametresi olan crp'nin, submasif-masif pte'lerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığını bize gösterirken; diğer parametrelerden nötrofil ve lenfositin değerlerinde istatistiksel fark bulmamıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmayla toplumda sık görülen geç tanıda mortal seyreden ekonomik anlamda da anlamlı olan pte'nin tanı ve prognozu hakkında bilgi vereilecek kan parametrelerini incelemiş olduk.

Retrospektif olarak düzenlenmiş olan bu çalışma APE hastalarında kısa dönemde tanı ve prognozu açısından NLO, PLO ve MPV'nin prognoz ve tanı değerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmalarımızda NLO, PLO ve MPV'i eko ve d-dimer gibi pte'de sık kullanılan ve prognozu hakkında bilgi veren diğer parametrelerle kıyasladığımızda, sağ venrtikülde dilatasyona neden olan pte'de lenfosit sayısında ve platelet sayısındaki istatistiksel olarak anlamlı düşme tanı prognoz için ümit verici olmuştur.

Literatürlerde NLO, PLO ve MPV'nin pte' tanı ve prognozu hakkında bilgi verdiğini gösteren meta analizler ve retrospektif çalışmalar bulunmaktadır. Mpv'nin sağ ventrikül dilatasyonu ile uyumlu artışı, hastanın bize prognozu ve genel durumu hakkında bilgi verebileceğini, nötrofil ortalama değerinde artış ve lenfositteki düşüşün dolayısı ile aralarındaki oranın erken tanı için kullanabileceğini göstermiştir. Ancak literatürde halen bu konuda yapılmış yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Muhtelif çalışma sayısının artırılması ve daha geniş örneklemler ile bu konunun açığa kavuşmasına yardımcı olacağı kanısındayız.

7. KAYNAKLAR

1. Güzel, A. et al., A Retrospective Evaluation of Patients Admitted to Emergency Departments with Pulmonary Thromboembolism. Journal of Academic Emergency Medicine, 2015. 14(1): p. 8.

2. Weissleder R WJ, H.M. Primer of diagnostic imaging-Tanısal Görüntülemenin Temeli. 2003: p. . p. 65-7.

3. Tromboembolizm, P. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu.

4. Liang, Q.-C. et al. Mean platelet volume and platelet distribution width in vascular dementia and Alzheimer's disease. Platelets, 2014. 25(6): p. 433-438.

5. Chung, T. et al. Platelet activation in acute pulmonary embolism. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2007. 5(5): p. 918-924.

6. Gawaz, M. H. Langer, and A.E. May, Platelets in inflammation and atherogenesis. Journal of Clinical Investigation, 2005. 115(12): p. 3378.

7. Kamath, S. A. Blann, and G. Lip, Platelet activation: assessment and quantification. European heart journal, 2001. 22(17): p. 1561-1571.

8. Giles, H. R. Smith, and J. Martin, Platelet glycoprotein IIb-IIIa and size are increased in acute myocardial infarction. European journal of clinical investigation, 1994. 24(1): p. 69-72.

9. Hekimsoy, Z., et al., Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. Journal of Diabetes and its Complications, 2004. 18(3): p. 173-176.

10. Park, Y., N. Schoene, and W. Harris, Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. Platelets, 2002. 13(5-6): p. 301-306.

11. Mehmet Kayrak, Halil İbrahim Erdoğan, Yalcin Solak, Hakan Akll, Enes Elvin Gül, Oğuzhan Yldrm, Murat Erer, Nezire Belgin Akll, Taha Tahir Bekci, Alpay Arbaş, Mehmet Yazc. Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients with Acute Pulmonary Embolism: A Retrospective Study. Heart, Lung and Circulation 2014, 23, 56-62

12. Umut Yücel Çavuş, Sinan Yıldırım, Ertan Sönmez, Çağatay Ertan, Özcan Özeke. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. Turkish Journal of Medical Scienses 2014,44,50-55

13. Jianqiang Huang, Yanyan Chen, Zhixiong Cai, Ping Chen . Diagnostic value of platelet indexes for pulmonary embolism. American Journal of Emergency Medicine 2015,33,760-763

14. Harun Kundi, Ahmet Balun, Hulya Cicekcioglu, Mustafa Cetin, Emrullah Kızıltunc, Zehra Guven Cetin, Candan Mansuroglu, Ender Ornek. The relation between platelet-to-lymphocyte ratio and Pulmonary Embolism Severity Index in acute pulmonary embolism. Heart & Lung 2015,44,340-343

15. Topson VF. Pulmonary embolism. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds).Hurst's The Heart 10 ed. Vol. 2. New York, McGraw-Hill Co, 2001;1625-43.

16. Yardan T. Pulmoner embolide sağ ventrikül disfonksiyonunun değerlendirilmesinde B- tipinatriüretik peptidlerin yeri (tez). Samsun: Ondokuz Mayıs Üviversitesi Tıp Fakültesi Acil TıpAnabilim Dalı;2005

17. Thompson, B.T., et al., Overview of acute pulmonary embolism. UptoDate [Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health, 2011.

18. Konstantinides, S., Acute pulmonary embolism. New England Journal of Medicine, 2008. 359(26): p. 2804-2813.

19. Stein, P.D., A. Beemath, and R.E. Olson, Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. The American journal of cardiology, 2005. 95(12): p. 1525-1526.

20. Group, B.T.S.S.o.C.C.P.E.G.D., British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Thorax, 2003. 58: p. 470-484.

21. Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Am J Med 2004: 117; 19-25.

22. Hron G, Kollars M, Binder BR, et al. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. JAMA 2006; 296: 397-402.

23. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin optimal duration Italian trial investigators. N Engl J Med 2001; 345: 165-9

24. Karwinski b, Svendsen E.Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. J Clin Pathol. 1989;42:135-139.

25. Oger E.Incidence of venous thromboembolism: A community-based study in Western France. Thromb haemost. 2000;83:657-660.

26. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 19791998:an analysis using multiple cause mortality data. Arch Intern Med 2003;163:1711.

27. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. Thromb Haemost. 2007;98(4):756-64.

28. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. Arch Intern Med 1997;157: 1665-1670

29. Franks AL, Atrash HK, Lawson HW et al. Obstetrical pulmonary embolism mortality, United States, 1970-85. Am J Publ Health. 1990; 80: 720-2.

30. In: Metintaş M, e., Venöz Trombus ve Pulmoner Tromboemboli Epidemiyolojisi. 2001. : p. p. 3- 20. .

31. Levent, E., Pulmoner Tromboembolizm Özel Sayısı. Ed. Numan Numanoglu. Türkiye Klinikleri Gögüs Hastalıkları. 1(3).

32. Jorens, P., et al., Nonthrombotic pulmonary embolism. European Respiratory Journal, 2009. 34(2): p. 452-474.

33. Moser, K.M., et al., Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. Jama, 1994. 271(3): p. 223-225.

34. Lensing AWA, Büller HR. Objective tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Hull RD, Pineo GF (eds). Disorders of thrombosis. Philadelphia: Saunders, 1996; p: 239-57.

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

36. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolismin patients without priorcardiopulmonary disease.Am J Cardiol 1971;28:288–294

37. Özlü T.Alataş F. Arseven O.et all. Turkish thoracic journal. 2009; 10: 7

38. Metintas M. Pulmoner tromboembolide akcigerde gelisen patofizyolojik degisiklikler. Ed. Metintas M. Pulmoner Tromboemboli. Anadolu Solunum Derneği Toraks Yayınları, Eskişehir 2001; 65-72.

39. Numanoğlu, N., Solunum sistemi ve hastalıkları. 1997: ANTIP.

40. Riedel, M., Acute pulmonary embolism 1: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. Heart, 2001. 85(2): p. 229-240.

41. Markel A, Meissner M, Manzo RA, et al. Deep venous thrombosis: rate of spontaneous lysis and thrombosis extension. Int Angiol 2003; 22: 376-82.

42. Nijkeuter M, Honevs M, Davidson B, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism; a systematic rewiev. Chest 2006; 129: 192-7.

43. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. Akciğerin embolik ve trombolitik hastalıkları. Tüntaş H (Ed), Synopsis of dıseases of the chest. 3. İstanbul: Güneş kitabevi;2006.542-80.

44. Joffe HV, Goldhaber SZ: Upper-extremity deep vein trombosis. Circulation 2002;106:1874-80.

45. Acıccan T, Arıyürek M, Arseven O, Çelik P, Çöplü L, Ekim N. Venöz tromboembolizim. Özlü T, Metintaş M, Ardıç S (Ed). Akciğer hastalıkları temel bilgiler. 1.Ankara: Türk Torak Derneği Genel Merkezi;2008.341-56.

46. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003;107:14-8.

47. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. Thromb Haemost 1999; 82: 610-9.

48. Lindbald B, Stemby NH, Berquivist D. Incidence of VTE verified by necropsy over 30 years. BMJ 1991; 302: 709-11.

49. Anderson FA, Wheeler HB. The prevelance of risk factors for VTE among hospitilzed patients. Arch Intern Med 1992; 152: 1660-4.

50. Falanga A, Zacharski L. DVT in cancer: the scale of the problem and approaches to management. Ann of Oncology 2005; 16: 696-701.

51. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation. 2003;107(23 suppl 1):I-4-I-8.

52. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European heart journal. 2014.

53. Blanco-Molina Á, Trujillo-Santos J, Tirado R, Cañas I, Riera A, Valdés M, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Thrombosis and haemostasis. 2009;101(03):478-82.

54. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2012;10(11):2277-86.

55. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, Ekim N, Erkan L, Fındık S, et al. Pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşı raporu. Türk Toraks Dergisi 2009.

56. Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, Khokhlunov S, Surkova E. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2014:2048872614527837.

57. Sawant S, Banumathy S, Daddi A, Dhir A. Pulmonary embolism in cancer patients. Indian journal of cancer. 2012;49(1):119.

58. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. Radiology 1993; 189: 133-6.

59. 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;2:1247 1255.

60. 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. Thromb Haemost 2000;83:416–420.

61. van Belle A, Buller HR et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. JAMA 2006;295:172–179.

62. 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. Ann Intern Med 2006;144:812–821

63. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Buller HR; Christopher Study Investigators. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. Thromb Haemost 2008;99:229_234.

64. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. Arch Intern Med 2008;168:2131_2136.

65. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2010;8:957_970.

66. Perrier A, Bounaemeaux H. Cost-effective diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Thromb Haemost 2001; 86: 475.

67. Kline JA, Courtney D, Kabrhel C, Moore C, Smithline H, Plewa M, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2008;6(5):772-80.

68. Satar S. Acilde Kardiyoloji. Adana: Çukurova Nobel Tıp Kitabevi; 2016. 215-46 p.

69. Lessler AL, Isserman JA, Agarwal R, Palevsky HI, Pines JM. Testing low-risk patients for suspected pulmonary embolism: a decision analysis. Annals of emergency medicine. 2010;55(4):316-26. e1.

70. 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). Journal of the American College of Cardiology. 2011;57(6):700-6.

71. Rodger MA, Maser E, Stiell I, Howley HE, Wells PS. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. Thrombosis research. 2005;116(2):101-7.

72. Arseven O, Ekim N, Müsellim B, Oğuzülgen ŞK, OkumuĢ NG, Öngen G, et al. Pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşı raporu. 2015.

73. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. Ann Intern Med 1998;129:1006- 11.

74. Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, et al. 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;162:1631-5.

75. Anderson DR, Wells PS, Kovacs M, et al. Use of spiral computerized tomography (CT) to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department (abstract). Thromb Haemost 2001;7:OC156

76. 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. Thrombosis and haemostasis. 2009;102(05):886-92.

77. Tintinalli JE. Tintinalli Acil Tıp Kapsamlı bir çalıĢma klavuzu. Tintinalli JE, editor: Nobel tıp kitapevleri; 2013.

78. Interpretation of Arterial Blood Gases (ABGs) David A. Kaufman, MD Chief, Section of Pulmonary, Critical Care & Sleep Medicine Bridgeport Hospital-Yale New Haven Health Assistant Clinical Professor, Yale University School of Medicine (Section of Pulmonary & Critical Care Medicine)

79. Goldhabr SZ, et al. Framingam Study. Am J Med 1983; 74: 1923-8.

80. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no preexisting cardiac or pulmonary disease. Chest 1991; 100: 598-603.

81. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spinal computed tomography replace the ventilation perfusion scan. Clin Chest Med 2003; 24: 29- 8.

82. Fishman AP. Fishman‘s Pulmonary Diseases and Disorders. 2. Fourth Edition ed2009. p. 1423 - 47.

83. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides S. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. European Respiratory Journal. 2005;25(5):843-8.

84. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensi ve patients with acute pulmonary embolism. Chest 2003; 123: 1947-52

85. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism. Circulation 2007; 116: 427-33

86. Michiels JJ. Rational diagnosis of pulmonary embolism(RADIA PE) in symptomatic outpatients with suspected PE; an improved strategy to exclude or diagnose venousthromboembolism by the sequential use of a clinicalmodel, rapid ELISA D-dimer test, perfusion lung scan, ultrasonography, spiral CT, and pulmonary angiography. Semin Thromb Hemost 1998; 24: 413-8.

87. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusionscan in acute pulmonary embolism. Results of the prospectiveinvestigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). JAMA 1990; 263: 2753-9.

88. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role ofbrain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. Circulation. 2003; 107: 2545-7.

89. Logeart D, Lecuyer L, Thabut G, et al. Biomarker-basedstrategy for screening right ventricular dysfunction in patientswith non-massive pulmonary embolism. Intensive Care Med 2007; 33: 286-92.

90. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. Critical care medicine. 2009;37(1):96-104.

91. 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 thrombo-embolism lactate outcome study. Annals of emergency medicine. 2013;61(3):330-8.

92. Prentice CRM. Platelets and atherosclerosis. Eur Heart J 1999 (Suppl A) A3-A7.

93. Cimminiello C, Toschi V. Atherotrombosis: the role of platelets. Eur Heart J 1999 (Suppl A): A8-A13

94. Defeyter PJ. The benefits and risks of coronary intervention-balancing the equation. Clin Cardiol 1997; 20 (Suppl I): 114-121

95. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. Ann Intern Med 2002;136:691-700.

96. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). JAMA 1990; 263: 2753-9.

97. Investigators P. 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.

98. Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. Journal of Nuclear Medicine. 1995;36(12):2380-7.

99. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, Meyer G, Chatellier G. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. J Thromb Haemost 2012;10:743_750.

100. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Jablonski KA, Leeper KV Jr, Naidich DP, Sak DJ, Sostman HD, Tapson VF, Weg JG, Woodard PK; PIOPED III (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II) Investigators. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). Ann Intern Med 2010;152:434_443, W142_W143.

101. Aktimur R, Cetinkunar S, Yildirim K, Aktimur SH, Ugurlucan M, Ozlem N. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic biomarker for the diagnosis of acute mesenteric ischemia. Eur J Trauma Emerg Surg. 2015 Jun 10.

102. Jung J, Park SY, Park SJ, Park J Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for overall and disease-free survival in patients with surgically treated esophageal squamous cell carcinoma..Tumour Biol. 2015 Dec 12.

103. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, Ghaneh P. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. Am J Surg. 2009;197(4):466–472.

104. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, Park KJ, Roh MS, Kim SG, Kim HJ. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. Biomarkers. 2012;17(3):216–222.

105. Zhou X Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis.

106. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. Eur J Cancer 2011; 47(17):2633-2641.

107. Jorens P, Van Marck E, Snoeckx A, Parizel P. Nonthrombotic pulmonary embolism. European Respiratory Journal. 2009;34(2):452-74.

108. Girard P, Sanchez O, Leroyer C, Musset D, Meyer G, Stern J-B, et al. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. CHEST Journal. 2005;128(3):1593-600.

109. Kasper W, Meinertz T, Henkel B, Eissner D, Hahn K, Hofmann T, et al. Echocardiographic findings in patients with proved pulmonary embolism. American heart journal. 1986;112(6):1284-90.

110. Yasui T, Tanabe N, Terada J, Yanagawa N, Shimizu H, Matsubara H, et al. Multidetector-row computed tomography management of acute pulmonary embolism. Circulation Journal. 2007;71(12):1948-54.

111. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, Artaud D, Beregi JP, Hossein-Foucher C, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. Radiology. 1996;200(3):699-706.

112. Collomb D, Paramelle P, Calaque O, Bosson J, Vanzetto G, Barnoud D, et al. Severity assessment of acute pulmonary embolism: evaluation using helical CT. European radiology. 2003;13(7):1508-14.

113. Nefropatisi K, Yilmaz ŞR, Altun B. Contrast Nephropathy.

114. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonaryembolism. Circulation 1992; 85: 462-8.

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

116. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? Clin Chest Med 2003; 24: 13-28.

117. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: Risk assessment and management. Eur Heart J 2012;33:3014-22.

118. Vishal S, Mehta N, Rawat N, et al. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. Arch Med Sci 2012;8:957-69.

119. Donze J, Le Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. Thromb Haemost 2008;100:943-8.

120. Jimenez D, Yusen RD, Otero R, et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. Chest 2007;132:24-30.

121. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. Circulation 1998;97:1946_1951.

122. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkiene J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, Crespo- Leiro MG, Falk V, Filippatos G, Gibbs S, Leite-Moreira A, Lassus J, Masip J, Mueller C, Mullens W, Naeije R, Nordegraaf AV, Parissis J, Riley JP, Ristic A, Rosano G, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sztrymf B, Vieillard-Baron A, Yilmaz MB, Konstantinides S. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2016;18:226_241.

123. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. Crit Care Med 1999;27:540_544.

124. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. Anesthesiology 1984;60:132_135.

125. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbu¨chel H; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2018;39:1330_1393.

126. Hsu N, Wang T, Friedman O, Barjaktarevic I. Medical Management of Pulmonary Embolism: Beyond Anticoagulation. Techniques in vascular and interventional radiology. 2017;20(3):152-61.

127. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticogulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicans Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest 2008; 133: 257.

128. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126:163-9.

129. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008;29:2276-315.

130. Bahandari M, Hirsh J, Weitz J, et al. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone module formation in vitro. Thromb Haemost 1998;80:413-7. 46

131. Türk Toraks Derneği; Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu (2015)

132. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. N Engl J Med 2003;349:1695-702.

133. Morris TA. New synthetic antithrombotic agents for venous thromboembolism: pentasaccharides, direct thrombin inhibitors, direct Xa inhibitors. Clin Chest Med 2010;31:707-18.

134. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. Clin Chest Med 2003;24:73-91.

135. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. Thorax 2003;58:470-84.

136. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuünemann HJ. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):7S.

137. Haire WD. Pharmacology of fibrinolysis. Chest. 1992;101(4):91S-7S.

138. Vedantham S, Piazza G, Sista AK, Goldenberg NA. Guidance for the use of thrombolytic therapy for the treatment of venous thromboembolism. Journal of thrombosis and thrombolysis. 2016;41(1):68-80.

139. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. The American journal of medicine. 2012;125(5):465-70.

140. Weinberg I, Kaufman J, Jaff MR. Inferior vena cava filters. JACC Cardiovasc Interv 2013;6:539-47.

141. Hansson P-O, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population:'the study of men born in 1913'. Archives of Internal Medicine. 1997;157(15):1665-70.

142. Keller K, Beule J, Balzer JO, Dippold W. Typical symptoms for prediction of outcome and risk stratification in acute pulmonary embolism. International angiology: a journal of the International Union of Angiology. 2016;35(2):184-91.

143. Çavuş UY, Yildirim S, Sönmez E, Ertan Ç, Özeke Ö. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. Turkish journal of medical sciences. 2014;44(1):50-5.

144. Dehghani MR, Taghipour-sani L, Rezaei Y, Rostami R.Diagnostic importance of admission platelet volume indices in patients with acute chest pain suggesting acute coronary syndrome. Indian Heart J. 2014 66(6):622-8.

145. Ozkan B, Arik Oz, gözükara My, Sahin Dy, Topal S, Uysal Ok, Elbasan Z, Epçeliden t, Cayli M, Gür m.mean platelet volume is related with ischemic stroke in patients with sinus rhythm. Blood Coagul Fibrinolysis. 2014.

146. Kostrubiec M, Labyk A, Pedowska-Wloszek J, Hrynkiewiczszymańska A, Pacho S, Jankowski K, Lichodziejewska B, Pruszczyk P.Mean platelet volume predicts early death in acute pulmonary embolism. Heart. 2010 96(6):460-5.

147. Varol E, Icli A, Uysal BA, Ozaydin M. Platelet indices in patients with acute pulmonary embolism. Scand J Clin Lab Invest. 2011 1(2):163-7

148. Hakemi EU, Alyousef T, Dang G, Hakmei J. The Prognostic Value of Undetectable Highly. Chest 2015; 1 47(3) : 685- 694.

149. Dahhan T, Siddiqui I, Tapson VF, Velazquez EJ, Sun S, Davenport CA,et al. Clinical and echocardiographic predictorsof mortality in acute pulmonary embolism Cardiovasc Ultrasound. 2016 Oct 28;14.

150. Kundi H, Balun A, Çiçekoğlu H, Çetin M, Kızıltunç E, Ornek E. The relation between platelet-to-lymphocyte ratio and Pulmonary Embolism Severity Index in acute pulmonary embolism. Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care. 2015,Volume 44, Issue 4, Pages 340–343.

151. Yaqing Ma, Yimin Mao, Xuegai He, Yuxia Sun, Shenshen Huang, and Jiayong Qiu. The values of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting 30 day mortality in patients with acute pulmonary embolism. BMC Cardiovascular Disorders2016; 16: 123.

152. Mehmet Baran Karata, Göktürk ipek, Tolga Onuk, Bar Güngör, Gündüz Durmuş, Assessment of Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio in Patients with Pulmonary Embolism. Acta Cardiol Sin 2016;32:313-320.

153. Balta S, Demırkol S, Kucuk U. The platelet lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator in clinical practice. Hemodialysis International 2013;17(4):668-9.