



**Tıp Fakültesi**

**T.C  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE YOĞUN BAKIM ANABİLİM DALI**

**AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİDE RİSK  
DEĞERLENDİRMESİNİN DOĞRULUĞUNA  
BASİTLEŞTİRİLMİŞ PESİ SKORU İLE BİRLİKTE ELE  
ALINAN RADYOLOJİK VE LABORATUVAR  
PARAMETRELERİN ETKİSİ**

**DR. SEMİH KAYACI  
UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2023**



**Tıp Fakültesi**

**T.C  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE YOĞUN BAKIM ANABİLİM DALI**

**AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİDE RİSK  
DEĞERLENDİRMESİNİN DOĞRULUĞUNA  
BASİTLEŞTİRİLMİŞ PESİ SKORU İLE BİRLİKTE ELE  
ALINAN RADYOLOJİK VE LABORATUVAR  
PARAMETRELERİN ETKİSİ**

**DR. SEMİH KAYACI  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: PROF. DR. SAİT KARAKURT**

**İSTANBUL 2023**

## ÖNSÖZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Ana Bilim Dalındaki ihtisas eğitimim boyunca tüm bilgi ve becerilerini bizlerle paylaşan, tezimin planlama ve yazım aşamalarında desteğini esirgemeyen ve bana yol gösteren tez danışman hocam Prof. Dr. Sait Karakurt'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, öğrencileri olmaktan onur duyduğum Prof. Dr. Turgay Çelikel, Prof. Dr. Berrin Ceyhan, Prof. Dr. Semiha Emel Eryüksel, Doç. Dr. Şehnaz Olgun Yıldızeli hocalarıma,

Başımız her sıkıştığında yardımlarını esirgemeyen, Yard. Doç. Dr. Derya Kocakaya, Yard. Doç. Dr. Hüseyin Arıkan, Yard. Doç. Dr. Umut Sabri Kasapoğlu ve Uzm. Dr. Caner Çınar'a, asistanlık sürecini daha kolay kılan kıdemlilerim Uzm. Dr. Zeynep Mercancı, Uzm. Dr. Cansu Yıldız ve Uzm. Dr. Burcu Turan'a, çalışma arkadaşlarım Dr. Ezgi Çorbacı, Dr. Can Ömür, Dr. Yahya Abdulrahman, Dr. Halime Mualla Nizam, Dr. Muhammed Topçu ve henüz birlikte çalışma fırsatı bulamadığım göğüs hastalıklarındaki tüm asistan arkadaşlarımıza,

Hayatım boyunca hep yanımda olan haklarını ödeyemeyeceğim annem Emine Kayacı, babam Yusuf Kayacı, abim Samet Kayacı ve tez yazım sürecinde en büyük destekçim olan, bu zor dönemi kolaylaştıran ve hayatıma girdiği günden bu yana hayatıma kattıklarına minnettar olduğum sevgili eşim Dr. Ayşe Eren Kayacı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Semih Kayacı

Ocak 2023

## ÖZET

**Amaç:** Pulmoner tromboembolizm (PTE) sıklıkla alt ekstremitte olmak üzere derin venöz dolaşımında trombüs gelişiminin ciddi, sık görülen ve ölümcül seyredabilen bir komplikasyonudur. PTE asemptomatik olgulardan dakikalar-saatler içerisinde hemodinamik instabilite gelişmesiyle ölümlerle sonuçlanabilen olgulara kadar oldukça geniş bir klinik spektrum barındırmaktadır. Bu geniş klinik spektrum nedeniyle tedavi yaklaşımları çeşitli farklılıklar göstermektedir. Bu tedavi yaklaşımının en doğru şekilde yapılabilmesi için en önemli nokta PTE ile ilgili mortalite riskinin değerlendirilmesidir. PTE ilişkili mortalite riskini hesaplamak için günümüzde en sık kullanılan yöntem PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) skorlamasının sadeleştirilmiş ve daha kolay uygulanabilir hali olan basitleştirilmiş PESI (sPESI) skorlamasıdır. Ancak sPESI skorunun da daha sonraları çeşitli kısıtlılıkları olduğu gösterilmiştir. Bu kısıtlılıkların en önemlileri sPESI'nin düşük spesifiteye sahip olması ve kardiyak biyobelirteç pozitifliği olan bazı hastaların sPESI skorundan 0 puan alarak düşük riskli olarak nitelendirilebilmesi olarak belirtilmektedir. Bunlara ek olarak sPESI skorlaması yalnızca klinik bulguları temel alan bir skorlama sistemidir. Radyolojik, ekokardiyografik, biyokimyasal olarak görece yeni ve artık daha ulaşılabilir olan, tanı ve takipte klinisyenlere yardımcı olan belirteçleri içermemektedir. Bundan dolayı sPESI skorlamasının PTE hastalarının 30 günlük mortalitesini öngörmedeki gücünü artırmaya yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur. Çalışmamızın amacı, PTE hastalarının risk değerlendirmesinde klinikte yaygın olarak kullanılan sPESI'yi, bazı radyolojik ve laboratuvar parametreler ile birlikte değerlendirerek bu parametrelerin sPESI'nin duyarlılık ve özgüllüğünün artmasına katkılarını araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 01.01.2020-01.06.2021 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine ya da göğüs hastalıkları polikliniğine başvurarak pulmoner BT anjiyografi veya ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ile PTE tanısı almış 496 hasta dahil edilmiştir. Hastaların sistemden kayıtlı klinik seyirlerinden sPESI skorları, HBYS üzerinden laboratuvar (d-dimer, NT-proBNP, troponin, LDH, albumin, CRP, LEN/CRP, N/L, laktat) ve radyolojik verileri (PAD, PAD/AORT, RVD, RVD/LVD) retrospektif olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 496 hastanın 261 (%51,8) tanesi kadın ve 235 (%48,2) tanesi erkekti. sPESI'ye göre hastaların 199 tanesi (%40,3) bir aylık mortalite açısından düşük riskli, 297 tanesi (%59,7) de yüksek riskli olarak belirlendi. Hastaların yaş ortalaması genel grupta  $63 \pm 16,2$  yıl, sPESI düşük riskli grupta  $56 \pm 15$  yıl ve yüksek riskli grupta  $67 \pm 15,7$  yıl olarak saptandı. Tüm hastalardan 12 (%2,3)'si 30 gün içerisinde kaybedildi. sPESI'ye göre yüksek riskli hastalarda PAD, d-dimer ve CRP anlamlı derecede yüksek saptanırken, (p:0,024), (p:0,008), (p:0,036), albümin düzeyi ise anlamlı derecede düşük bulundu (p:0,031). N/L ve d-dimer düzeyinin yüksek olması ile artmış mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı (p:0,016, p:0,031) (AUC:0,742, AUC:0,668). sPESI, sPESI+N/L, sPESI+d-dimer ve sPESI+d-dimer+N/L'nin mortaliteyi anlamlı bir şekilde öngördükleri saptanarak AUC değerleri sırasıyla 0,706; 0,777; 0,712; 0,782 olarak belirlendi. Otuz günlük mortaliteyi öngörmede sPESI'nin sensitivitesi %100, spesifitesi %41,1, PPD %4 ve NPD%100 olarak hesaplandı. sPESI+d-dimer+N/L birlikte ele alındığında 30 günlük mortaliteyi öngörmede sensitivitesi %100, spesifitesi %56, PPD %5,3 ve NPD %100 olarak belirlendi.

**Sonuç:** Çalışmamızda PTE hastalarında bir aylık mortaliteyi N/L'nın, sPESI ve d-dimer düzeyine göre daha doğru gösterdiği, en iyi sonucun ise sPESI, d-dimer ve N/L kombinasyonu ile elde edildiği ve yalancı negatif sonuçlarda azalma olduğu saptanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Pulmoner emboli, PESI, basitleştirilmiş PESI, Nötrofil-Lenfosit oranı, d-dimer



## ABSTRACT

**Objective:** Pulmonary thromboembolism (PTE) is a serious, common and fatal complication of thrombus development in the deep venous circulation, often in the lower extremities. PTE has a wide clinical spectrum ranging from asymptomatic cases to cases that can result in death with the development of hemodynamic instability within minutes-hours. Because of this wide clinical spectrum, treatment approaches show various differences. The most important point for this treatment approach to be carried out in the most accurate way is the evaluation of the mortality risk related to PTE. The simplified PESI (sPESI) scoring, which is a simplified and more applicable version of the PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) scoring, is the most commonly used method to calculate the risk of mortality associated with PTE. However, the sPESI score was later shown to have various limitations. The most important of these limitations are the low specificity of sPESI and the fact that some patients with cardiac biomarker positivity can be classified as low risk by getting 0 points from the sPESI score. In addition, sPESI scoring is a scoring system based on clinical findings only. It does not include radiological, echocardiographic, biochemical markers that are relatively new and now more accessible, helping clinicians in diagnosis and follow-up. Therefore, new studies are needed to increase the power of sPESI scoring in predicting 30-day mortality in PTE patients. The aim of our study is to evaluate the sPESI, which is widely used in the clinic in the risk assessment of PTE patients, together with some radiological and laboratory parameters and to investigate the contribution of these parameters to the increase in the sensitivity and specificity of sPESI.

**Materials and Methods:** Our study was conducted between 01.01.2020-01.06.2021 by total of 496 patients who were admitted to the T.C. Ministry of Health Marmara University Faculty of Medicine Pendik Training and Research Hospital emergency department or chest diseases clinic and diagnosed with PTE by pulmonary CT angiography or ventilation-perfusion scintigraphy were included. sPESI scores from the clinical course of the patients registered in the system, laboratory (d-dimer, NT-proBNP, troponin, LDH, albumin, CRP, LEN/CRP, N/L, lactate) and radiological data (PAD, PAD/AORT, RVD, RVD/LVD) were reviewed retrospectively.

**Results:** Of the 496 patients included in the study, 261 (51.8%) were female and 235 (48.2%) were male. According to sPESI, 199 patients (40.3%) were at low risk for one-month mortality, and 297 (59.7%) were at high risk. The mean age of the patients was 63±16.2 years in the general group, 56±15 years in the low-risk group with sPESI, and 67±15.7 years in the high-risk group. Twelve (2.3%) of all patients died within 30 days. According to sPESI, PAD, d-dimer and CRP were found to be significantly higher in high-risk patients (p:0.024), (p:0.008), (p:0.036), and albumin levels were significantly lower (p:0.031). A significant correlation was found between high N/L ratio and d-dimer level and increased mortality (p:0.016, p:0.031) (AUC:0.742, AUC:0.668). It was determined that sPESI, sPESI+N/L, sPESI+d-dimer and sPESI+d-dimer+N/L significantly predicted mortality, and their AUC values were determined as 0,706; 0,777; 0,712; 0,782 respectively. In predicting 30-day mortality, the sensitivity of sPESI was 100%, specificity was calculated as 41,1%, PPD 4%,

and NPD 100%. When sPESI+d-dimer+N/L was taken together, its sensitivity was 100%, its specificity was 56%, PPV was 5.3%, and NPD was 100% in predicting 30-day mortality.

**Conclusion:** In our study, it was found that N/L showed one-month mortality more accurately than sPESI and d-dimer levels in PTE patients, the best results were obtained with the combination of sPESI, d-dimer and N/L, and there was a decrease in false negative results.

**Key words:** Pulmonary embolism, PESI, simplified PESI, Neutrophil-Lymphocyte ratio, d-dimer



# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	İ
ÖZET .....	İİ
ABSTRACT .....	İV
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	VIII
ŞEKİLLER VE RESİMLER.....	X
TABLolar.....	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Tanım .....	3
2.2 Epidemiyoloji.....	3
2.3 Patogenez.....	3
2.4 Semptom ve bulgular .....	8
2.5 Klinik .....	8
2.6 Klinik Olasılık Skorlamaları .....	9
2.7 Tanı .....	10
2.8 Tedavi öncesi risk değerlendirmesi .....	12
2.9 Tedavi.....	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	23
3.1 Araştırma Tipi ve Yeri .....	23
3.2 Hastaların Seçimi .....	23

3.3 Araştırma Metodu .....	24
3.4 İstatistiksel Analiz.....	24
<b>4.BULGULAR .....</b>	<b>25</b>
4.1 Hasta Populasyonu .....	25
4.2 Yaş ve cinsiyetin sPESİ ile ilişkisi .....	25
4.3 Yaş ve cinsiyetin mortalite ile ilişkisi.....	26
4.4 Klinik ve Radyolojik Parametrelerin bir aylık mortalite riski ile ilişkisi .....	27
4.5 Bir aylık mortalite riski ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanan parametrelerin Multipl Lojistik Regresyon Analizi .....	28
4.6 Bir aylık mortalite riski ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanan parametrelerin ROC analizi .....	29
4.7 Klinik ve Radyolojik Parametrelerin Mortalite ile İlişkisi.....	30
4.8 Mortalite ile ilişkisi saptanan parametrelerin multipl regresyon analizi .....	31
4.9 Mortaliteyle istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanan parametrelerin ROC analizi.....	32
4.10 Mortaliteyle istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanan parametreler için eşik değeri belirleme ve bu parametrelerin kategorik değişkenlere çevrilmesi.....	33
4.10.1 ROC analizine göre d-dimer koordinat noktaları ve olası eşik değerleri .....	33
4.10.2 Olası d-dimer eşik değerlerinin mortalite ile ilişkisi.....	33
4.10.3 ROC analizine göre N/L koordinat noktaları ve olası eşik değerleri .....	34
4.10.4 Olası N/L eşik değerlerinin mortalite ile ilişkisi.....	34
4.11 Belirlenen eşik değerlerine göre kategorik değişkenler elde edildikten sonra elde edilen ROC eğrisi .....	35
4.12 Parametreler sPESİ ile birlikte ele alındığında oluşan ROC eğrisi.....	36
4.13 sPESİ+d-dimer+N/L birlikte ele alındığında hastaların dağılımı .....	36
4.14 sPESİ+d-dimer+N/L'nin sPESİ ile karşılaştırılması.....	37
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>40</b>
<b>6.SONUÇ.....</b>	<b>44</b>
<b>7. REFERANSLAR.....</b>	<b>45</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER

PTE: Pulmoner tromboembolizm

PESI: Pulmoner emboli ciddiyet indeksi (Pulmonary embolism severity index)

sPESI: Basitleştirilmiş pulmoner emboli ciddiyet indeksi(Simplified pulmonary embolism severity index)

DVT: Derin ven trombozu

VTE: Venöz tromboembolizm

PE: Pulmoner embolizm

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

DMAH: Düşük moleküler ağırlıklı heparin

V/Q: Ventilasyon/perfüzyon

PVD: Pulmoner vasküler direnç

BTPA: Pulmoner BT anjiyografi

KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

AUC: Eğri altında kalan alan (Area under curve)

PERC: Pulmoner emboli dışlama kriterleri (Pulmonary embolism rule-out criteria)

EKO: Ekokardiyografi

SPAB: Sistolik pulmoner arteriyel sistolik basınç

TAPSE: Triküspit kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi (Tricuspid annular plane systolic excursion)

BNP: Beyin natriüretik peptid (Brain natriuretic peptide)

NT-proBNP: N terminal proBNP

SH: Standart heparin

DOAK: Doğrudan etkili oral antikoagülan

HİT: Heparin ilişkili trombositopeni (Heparin induced thrombocytopenia)

INR: Uluslararası düzeltme oranı (International normalized ratio)

KVA: K vitamini antagonistleri

HBYS: Hastane bilgi yönetim sistemi

CRP: C-reaktif protein

LDH: Laktat dehidrojenaz

LEN/CRP: Lenfosit-CRP oranı

N/L: Nötrofil-Lenfosit oranı

PAD: Pulmoner arter çapı

PAD/AORT: Pulmoner arter çapı-Aort çapı oranı

RVD: Sağ ventrikül çapı

RVD/LVD: Sağ ventrikül çapı-Sol ventrikül çapı oranı

PPD: Pozitif prediktif değer

NPD: Negatif prediktif değer

## ŞEKİLLER VE RESİMLER

Şekil 1. Akut pulmoner tromboembolizmde hemodinamik kollaps ve ölüme yol açan faktörler

Şekil 2. PTE tanılı hastalarda risk durumuna göre tedavi yaklaşımı

Şekil 3. Hasta seçimi için akış diyagramı

Şekil 4. Hastaların yaş ve cinsiyet ilişkisi

Resim 1-2. Pulmoner BT anjiografide PAD, AORT, RVD, LVD ölçümleri



## TABLULAR

Tablo 1. VTE için risk faktörleri

Tablo 2. Pulmoner tromboembolizmde semptom ve bulgular

Tablo 3. Wells ve basitleştirilmiş Wells pulmoner tromboembolizm klinik tahmin skorlaması

Tablo 4. Modifiye Geneva (Cenevre) ve basitleştirilmiş skorlama

Tablo 5. Wells ve Modifiye Cenevre skorlamalarının karşılaştırılması

Tablo 6. PERC(Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri)

Tablo 7. PTE düşündürülen EKO bulguları

Tablo 8. PTE’de hemodinamik instabilite

Tablo 9. Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI) ve basitleştirilmiş versiyonu (sPESI)

Tablo 10. Akut PTE olgularında erken mortalite riskine göre sınıflama

Tablo 11. Düşük molekül ağırlıklı heparinler ve tedavi dozları

Tablo 12. Koagülasyonu etkileyen besinler

Tablo 13. Varfarin ile birlikte kullanılması önerilmeyen ajanlar

Tablo 14. Direkt etkili oral antikoagülanlar

Tablo 15. Özel gruplarda antikoagülan tedavi önerileri

Tablo 16. Trombolitik tedavide kullanılan ajanlar

Tablo 17. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları

Tablo 18. Hastaların demografik verileri

Tablo 19. Yaş ve sPESI ilişkisi

Tablo 20. Cinsiyet sPESI ilişkisi

Tablo 21. Yaş ve mortalite ilişkisi

Tablo 22. Cinsiyet ve mortalite ilişkisi

Tablo 23. sPESI skorlamasına göre düşük ve yüksek riskli olarak tanımlanan hastaların klinik ve radyolojik parametreleri

Tablo 24. Bir aylık mortalite riski ile ilişkisi saptanan parametrelerin multipl regresyon analizi

Tablo 25. Bir aylık mortalite riski ile ilişkili parametrelerin AUC değerleri

Tablo 26. Mortaliteyi etkileyen faktörler

Tablo 27. Mortalite ile ilişkisi saptanan parametrelerin multipl regresyon analizi

Tablo 28. Mortalite ile istatistiksel olarak ilişkili parametrelerin AUC değerleri

Tablo 29. D-dimer için olası eşik değerlerinin özellikleri

Tablo 30. Olası N/L eşik değerlerinin özellikleri

Tablo 31. Parametrelerin mortaliteyi öngörmedeki AUC değerleri

Tablo 32. sPESI+d-dimer+N/L birlikte ele alındığında hastaların dağılımı

Tablo 33. sPESI+d-dimer+N/L'nin sPESI ile karşılaştırılması

Tablo 34. sPESI 30 günlük mortalite ilişkisi

Tablo 35. sPESI+d-dimer+N/L 30 günlük mortalite ilişkisi

Tablo 36. sPESİ ve sPESI+d-dimer+N/L karşılaştırması

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboembolizm (PTE), sıklıkla alt ekstremitelerde olmak üzere derin venöz dolaşımında trombus gelişiminin; ciddi, sık görülen ve ölümcül seyrebilen bir komplikasyondur. Hastanede yatan hastalarda en sık karşılaşılan üçüncü ölüm sebebi olduğu saptanmıştır(1).

PTE tanısını koymak için öncelikle klinik olasılık hesaplanır, ardından düşük riskli hastalarda PTE'yi dışlamak için d-dimer düzeyi bakılır ve sonrasında görüntüleme yöntemlerinden yararlanır. Klinik olasılığı saptamak için günümüzde Wells ve Geneva gibi skorlama sistemleri kullanılmaktadır. D-dimer ise en basit tabirle bir fibrin yıkım ürünüdür ve tromboz varlığında kan seviyeleri yükselmektedir. Diğer birçok başka durumda da yükselebileceği için PTE için spesifik değildir ancak; PTE için %97-%100 arası negatif prediktif değeri vardır. Bu nedenle gereksiz tetkiklerden kaçınmak için PTE şüphesi düşük olan hastalarda sıklıkla başvurulmaktadır. Düşük riskli hastalarda PTE olasılığı %10 iken, bu hastalarda d-dimer negatif ise PTE olasılığı %1'in altına inmekte ve PTE için ek inceleme yapılması önerilmemektedir. Pulmoner BT anjiyografi kesin tanıyı koymak için en sık başvuru yöntemidir. Tanı koymadaki yüksek başarı şansının yanı sıra, akciğer parankiminin değerlendirilmesi imkanını vererek olası diğer tanıları ekarte edebilmesi ve nispeten daha kolay ulaşılır olması tercih sebebidir. Alternatif tanı yöntemi olarak ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi de kullanılmaktadır(1).

PTE asemptomatik olgulardan dakikalar-saatler içerisinde hemodinamik instabilite gelişmesiyle ölümlerle sonuçlanan olgulara kadar oldukça geniş bir klinik spektrum içerdiği bilinmektedir. Bu geniş klinik spektrum nedeniyle tedavi yaklaşımları çeşitli farklılıklar göstermektedir. Bu tedavi yaklaşımının en doğru şekilde yapılabilmesi için en önemli noktanın mortalite riskinin değerlendirilmesi olduğu belirtilmektedir(2).

PTE ilişkili mortalite riskini hesaplamak için günümüzde en sık kullanılan yöntem PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) skorlamasının sadeleştirilmiş ve daha kolay uygulanabilir hali olan basitleştirilmiş PESI skorlamasıdır. PESI sınıf 1-2 veya sPESI 0 hesaplanan hastalar düşük riskli olarak, PESI sınıf 3-4-5 veya sPESI 1 veya daha yüksek hesaplanan hastalar ise yüksek riskli olarak belirlenmektedir. sPESI skoru yaş, kanser öyküsü, kronik kalp veya akciğer hastalığı, sistolik kan basıncı ve arteriyel oksijen saturasyonu gibi altı değişken ile hesaplanmaktadır(3).

Klinik pratikte yaygın olarak kullanılan bu skorlama sisteminin en önemli kısıtlılığının, düşük riskli hastalarda düşük sensitiviteye sahip olması ve ayrıca genel olarak spesifikliğin düşük olması olduğu belirtilmektedir. sPESI skorunun PTE hastalarında 30 günlük mortaliteyi öngörmeye %94 sensitivite ve %40 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir(4). Bir başka çalışmada ise sPESI den 0 puan alarak düşük riskli saptanan hastaların %30 kadarının sağ kalp dilatasyon bulgularının ve/veya kardiyak biyobelirteç pozitifliklerinin olduğu saptanmıştır(5).

Bunlara ek olarak sPESI skorlaması yalnızca klinik bulguları temel alan bir skorlama sistemidir. Radyolojik, ekokardiyografik, biyokimyasal olarak görece yeni ve artık daha ulaşılabilir olan, tanıda ve takipte klinisyenlere yardımcı olan belirteçleri içermemektedir. Bundan dolayı sPESI skorlamasının PTE hastalarının 30 günlük mortalitesini öngörmedeki gücünü artırmaya yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur.

Örnek vermek gerekirse; sPESI skoruna ek olarak pH, diyastolik kan basıncı, inferior vena cava kontrast reflüsü, vazopressör ihtiyacı gibi parametreler eklenerek oluşturulan skorlama sisteminin PTE hastalarında 30 günlük mortaliteyi öngörmedeki sensitivitesi %84.9, spesifitesi %83 olarak hesaplanmış ve sPESI'den daha sensitif bulunmuştur(6). Yine 4661 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde PTE hastalarında BT ile saptanan sağ kalp dilatasyonunun ve sağ ventrikül/sol ventrikül oranındaki artışın mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(7).

Çalışmamızın amacı, PTE hastalarının risk değerlendirmesinde klinikte yaygın olarak kullanılan sPESI'yi, bazı radyolojik ve laboratuvar parametreler ile birlikte değerlendirerek bu parametrelerin sPESI'nin duyarlılık ve özgüllüğünün artmasına katkılarını araştırmaktır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Tanım**

Pulmoner tromboemboli (PTE), pulmoner arteriyel sistemin herhangi bir seviyesinde tıkanıklık olması ve tıkanıklığın distaline kan akımının azalması ya da olmaması durumudur. Trombüs sıklıkla alt ekstremitelerde derin venöz sisteminden köken alır. Başta derin ven trombozu (DVT) ve PTE olmak üzere venöz sistemde tromboemboli gelişmesi venöz tromboembolizm (VTE) olarak adlandırılmaktadır(8).

Pulmoner embolizm (PE) aynı zamanda tümör, yağ, amnion sıvısı, parazit, yabancı cisim gibi farklı nedenlere bağlı olarak oluşabilmektedir. Bu durum nontrombotik PE olarak adlandırılmaktadır(9).

PTE semptomlarının ortaya çıkış süresine göre akut, subakut ve kronik olarak; hemodinamik duruma göre masif ve submasif olarak; anatomik lokasyona göre saddle, lobar, segmental, subsegmental olarak ve son olarak da semptomların varlığına göre semptomatik veya asemptomatik olarak sınıflandırılmaktadır(9).

### **2.2 Epidemiyoloji**

PTE yıllık insidansı yaklaşık 100.000 kişide 60-120 arasında gösterilmektedir. Hastane içi mortalitesinin yaklaşık %14, 90 günlük mortalitesinin %20 civarında olduğu bildirilmektedir. ABD’de yıllık yaklaşık 60.000-100.000 arası pulmoner emboli ilişkili ölüm gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Aynı zamanda hastanede meydana gelen ölümlerin %10’unu oluşturmaktadır ve postoperatif meydana gelen ölümlerin en sık sebebi olarak gösterilmektedir(10, 11).

VTE çoğunlukla ileri yaşın hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda, ortalama yaş 50 üzerindedir. Farklı çalışmalarda farklı rakamlar olsa da olguların yarısı 65 yaş ve üzerindedir; yaş arttıkça VTE riski de artmaktadır(12, 13).

Gebelik ve oral kontraseptif kullanımı gibi kadınlara özel risk faktörleri dışında, iki cinsiyet için VTE görülme oranı, nüks ve mortalite benzer bulunmuştur(14).

### **2.3 Patogenez**

Venöz sistemde trombus oluşumunda başlıca rol alan 3 faktör bilinmektedir. Virchow triadı olarak da anılan staz, endotel hasarı ve hiperkoagülabilite trombus oluşumuna sebep olmaktadır. Staza yol açan en sık sebepler yaşlılık, immobilizasyon, konjestif kalp yetmezliği olarak gösterilmektedir. Enfeksiyöz ve non enfeksiyöz inflamasyonun ya da kronik hipokseminin endotel bütünlüğünde ve fonksiyonunda bozulmaya neden olabildiği bilinmektedir. Nefrotik sendrom, antifosfolipid sendromu, protein C ve S eksiklikleri, faktör V Leiden mutasyonu gibi durumlar da hiperkoagülabilite nedenleri olarak gösterilmektedir(15, 16).

VTE için en sık kalıtsal risk faktörü faktör V Leiden mutasyonudur ve %5 sıklığında görüldüğü bildirilmektedir. Daha sonra protrombin gen mutasyonu, protein C, S ve antitrombin III eksiklikleri sırasıyla görülmektedir. Homosisteinemi ve metilen tetrahidrofolat

redüktaz (MTHFR) gen mutasyonu normal popülasyonda da yüksek oranda saptanmaları nedeniyle anlamlı risk faktörleri olarak değerlendirilmemektedir(17-19). Trombofilinin ağırlığı da VTE oluşma riski için önemli bir faktördür. Tek heterozigot mutasyon hafif olarak değerlendirilirken, homozigot mutasyonlar veya birden fazla heterozigot mutasyon ağır trombofili olarak değerlendirilmektedir(20).

Nefrotik sendromu olan hastalarda antitrombin III başta olmak üzere antikoagülan proteinlerin üriner sistem yoluyla kaybı tromboza ve PTE ye yatkınlık yaratmaktadır(21).

KOAH, COVID gibi hipoksi ve inflamasyonla seyreden durumlarda da endotel disfonksiyonu ve koagülopati PTE için yüksek risk oluşturmaktadır(22).

VTE için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Geçirilmiş VTE öyküsü, majör travma, aktif kanser, cerrahi, obezite ve eşlik eden kalp hastalıkları majör risk faktörleri olarak belirlenmiştir. VTE gelişimi için en riskli kanserler; akciğer, gastrointestinal, jinekolojik ve beyin kanserleridir(23). Özellikle adenokarsinomların müsinöz bir madde salgılayarak koagülasyona eğilim yarattıkları için PTE açısından yüksek risk oluşturdıkları bilinmektedir. Gezici ve tekrarlayıcı trombofilebitlerle karakterize Trosseau belirtisi ilk olarak pankreas kanserli hastalarda gözlenmiş olup pareneoplastik durumun bir parçası olarak ve kanserin ilk belirtisi olarak karşımıza çıkabilmektedir(24). Metastatik kanserlerde risk daha yüksektir. VTE, kanser olgularında mortaliteyi arttırmaktadır(25).

Cerrahi, trombotik olayları artıran başlıca etmenlerden kabul edilmektedir. Özellikle ortopedik, majör vasküler cerrahiler ve kanser cerrahisinde bu risk artmaktadır. Bununla beraber operasyonun süresi, immobilizasyon süresi ve anestezi süresi gibi faktörler de risk durumunu etkilemektedir. Yarım saatten uzun süren genel anestezi PTE için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. DMAH özellikle bu gruplarda profilaktik olarak önerilmektedir(26-28).

Yağ embolisinin patogenezi ise henüz net olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. En çok kabul gören teoriler travma sonrası fiziksel etki ile venöz sisteme yağ embolisinin karışması, lipaz teorisi ve serbest yağ asitleri teorileridir. Lipaz teorisinde travma ve kırık öyküsü olan hastalarda lipazın %50-70 arasında arttığı ve lipaz seviyeleri ile yağ embolisinin klinik seyrinin korelasyonu olduğu gösterilmiştir. Serbest yağ asidi teorisinde ise bu asitlerin histotoksik özellikleri nedeniyle damar yapısını bozarak bu duruma yol açtığı düşünülmektedir(29).

Yağ embolisinde PTE'de görülen solunumsal semptomlar ve taşikardiye ek olarak peteşi, yüksek ateş, retinal değişiklikler (atılmış pamuk tarzında eksuda alanları ve damar çevresinde hemoraji alanları) ve yüksek sedimentasyon görülebilmektedir. Tedavisine ve önlenmesine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Kortikosteroidler bir randomize kontrollü çalışmada yağ embolisini önlemede etkili bulunmuştur. Ancak başka çalışmalarla desteklenemediği için rutin olarak önerilmemektedir. Tedavi mevcut durumda nonspesifik destek tedavisidir(29).

Hava embolisi ise daha çok oturur pozisyonda kraniyotomi, posterior fossa ve boyun cerrahileri, laparoskopik işlemler ve santral kateter işlemleri sırasında görülmektedir.

Dolaşıma geçen hava miktarı ile klinik gidiş ilişkilidir. Hava miktarı <0.5ml/kg olduğunda hafif solunumsal semptomlar, 0,5-2 ml/kg olduğunda hipotansiyon, nefes darlığı, myokardiyal iske mi ve >2ml/kg olduğunda sağ kalp yetmezliği ve kardiyovasküler kollaps görülebilmektedir. Önlemede oturur pozisyonlardaki cerrahilerden kaçınmak, kateter yerleştirirken trandelenburg pozisyonunu kullanmak önerilmektedir. Hava embolisinden şüphelenildiğinde hastanın trandelenburg pozisyonunda ve sol yana dönük yatırılması, havanın sağ ventrikül apeksinde toplanmasını sağlayarak obstrüksiyon oluşumunu engellemektedir. Yine işlem sırasında klinisyenin gözlemi ve hava embolisinden şüphelenmesi tanı için en önemli noktalardan biri olarak gösterilmektedir(30).

VTE oluşumuna yatkınlık yaratan risk faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1. VTE için risk faktörleri(4)**

---

**Majör risk faktörleri (risk oranı > 10 kat)**

---

- Majör travma
- Son 3 ayda geçirilmiş MI
- Geçirilmiş VTE
- Alt ekstremitelerde kırık
- Kalp yetersizliği ya da atriyal fibrilasyon/flutter nedeniyle son 3 ay içinde hastane yatışı
- Kalça veya diz protezi
- Spinal kord hasarı

---

**Orta risk faktörleri (risk oranı 2-9 kat)**

---

- Kan transfüzyonu
- Oral kontraseptif tedavi
- Eritropoez uyarıcı ajanlar
- Enfeksiyon (özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve HIV)
- Artroskopik diz cerrahisi
- Otoimmün hastalık
- Santral venöz kateter
- Kemoterapi

---

**Zayıf risk faktörleri (risk oranı < 2 kat)**

---

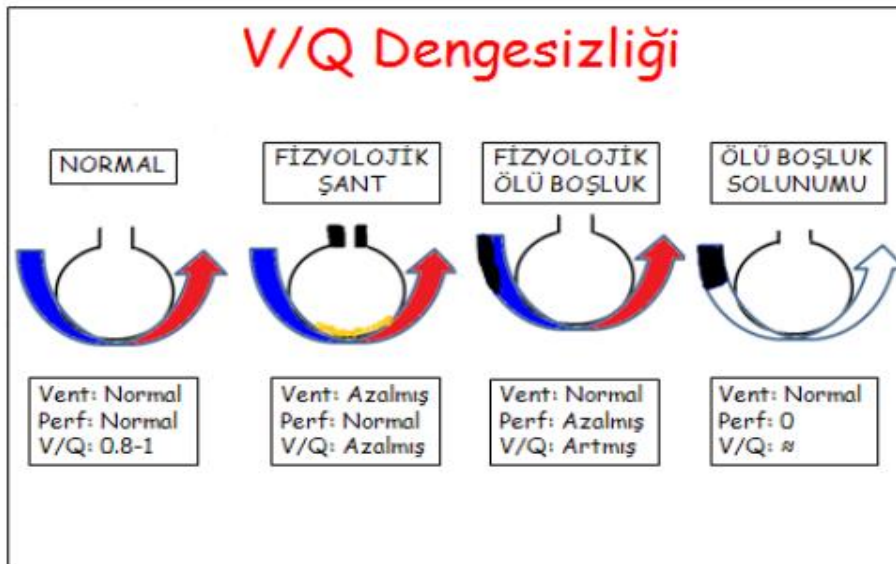
- İleri yaş
- Obezite
- Gebelik
- Diabetes Mellitus
- Arteriyel hipertansiyon
- Uzun süre hareketsiz oturmak (uçak, araba yolculuğu)
- Variköz venler

İmmobilizasyon, kan akımındaki yavaşlama ya da durma nedeniyle PTE riskini artırmaktadır. Özellikle yatağa bağımlı hastalarda, konjestif kalp yetmezliği, aritmisi olan ve alt ekstremitelerde operasyonu geçiren hastalarda bu risk fazladır. Ayrıca uzun süreli hareketsiz yolculuklarda(4 saat ve üzeri) ve yatan hastaların en az 3 gün immobil kalması durumlarında da PTE riskinin arttığı bildirilmiştir(31, 32).

Bunlara ek olarak hormon replasman tedavileri, östrojen içeren oral kontraseptifler, kan transfüzyonu, eritropoez uyarıcı ajanlar ve inflamatuvar süreçler(enfeksiyonlar,vaskülitler) önde gelen risk faktörleridir(9).

Pulmoner tromboembolizmin patofizyolojisi 3 temel başlık altında incelenebilir. Bunlar; gaz değişiminde bozulma, kardiyovasküler değişiklikler ve iskemidir. Akut PTE pulmoner arteriyel ağacın kan sirkülasyonunu bozmanın yanında alveoller ve kapiller damarlar arasındaki gaz alışverişini de bozmaktadır. Gaz alışverişindeki bu bozukluk ventilasyon/perfüzyon oranındaki bozulma nedeniyle oluşmaktadır(33, 34).

Alveolün sağlam olduğu, perfüzyonun ise kısmen bozulduğu durumlarda, ventilasyon normal iken perfüzyon azaldığından V/Q oranı artmıştır. Buradan çıkan kan, perfüzyona göre daha iyi ventile olduğundan oksijeni yüksek, karbondioksiti düşük olur. Bu da fizyolojik ölü boşluk olarak adlandırılmaktadır. Perfüzyon tamamen kaybolursa ventilasyon normal devam ederken perfüzyon=0 olacağından, V/Q oranı sonsuz olacaktır. Bu da ölü boşluk solunumu olarak adlandırılmaktadır(35).

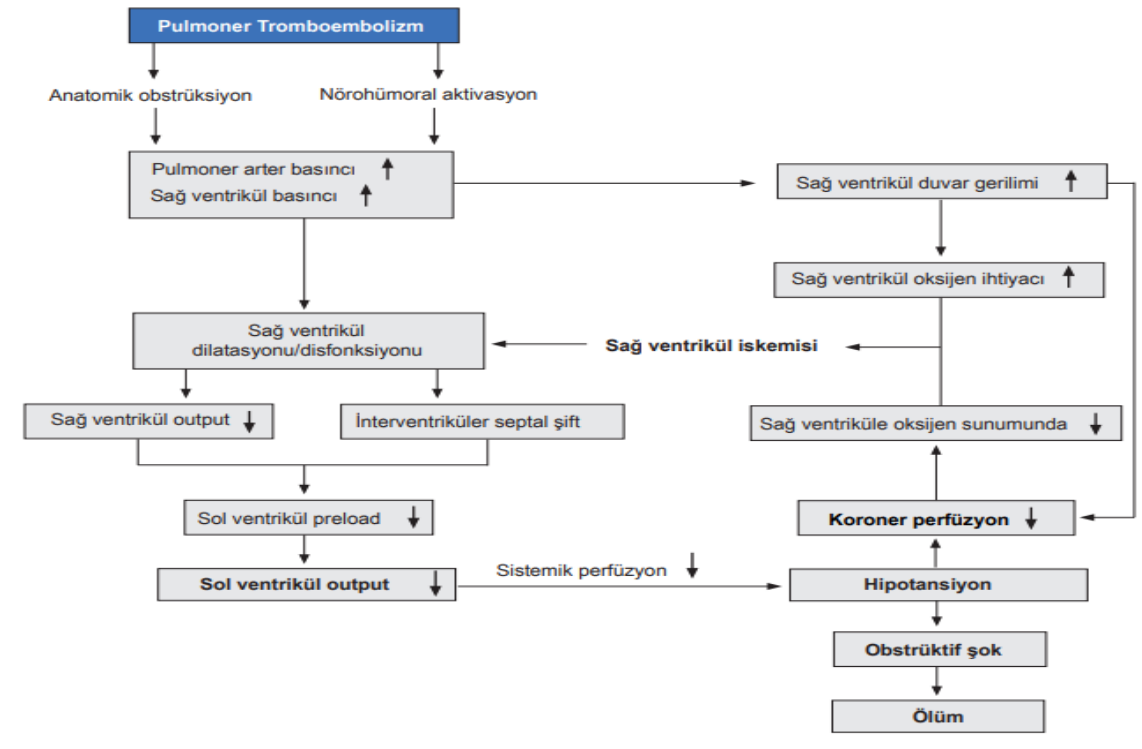


Hipoksemi, hipokapni, solunumsal alkaloz arteriyel kan gazı analizinde PTE'de görülebilen bulgulardır(36). Hasta şokta olmadığı ya da solunum kasları yorulmadığı sürece hiperkapni ve asidoz, PTE'de beklenen bulgular değildir.

Kardiyovasküler değişikliklerden bahsetmek gerekirse; pulmoner vasküler yatağın trombüs materyali ile mekanik olarak tıkanmasının yanında hipoksiye sekonder ortaya çıkan vazokonstriksiyon önemli rol oynamaktadır. Sonuç olarak pulmoner vasküler dirençte (PVD) artış görülmektedir. Pulmoner arteriyel yatağın %30-50 sinin tıkanması ile pulmoner arter basıncı artmaktadır. Bunu sağ ventrikül basınç artışı izler. Sağ ventrikülün oksijen ihtiyacındaki artış, sağ ventriküle oksijen sunumunun azalması, sağ ventrikülün diyastolik disfonksiyonu gibi durumların ortaya çıkması sonucu sağ ventrikül debisi düşmektedir. Bunu sol ventrikül önyükünün düşüşü izler ve sonrasında sol ventrikül debisinin düşüşüyle hipotansiyon ve obstrüktif şok tablosu görülebilmektedir(37).

Pulmoner enfarktüs, distal pulmoner arterlerin tıkanması sonucu iskemiye, kanamaya ve nihayetinde akciğer parankiminin nekrozuna yol açar. En yaygın olarak akut pulmoner tromboembolizmden kaynaklanır ve bildirilen insidansı yaklaşık %30'dur. Akciğerler bronşiyal arter, pulmoner arter ve havayolları olmak üzere üç kaynaktan oksijenlenmektedir. Bu üç kaynaktan ikisinin etkilenmesi pulmoner enfarkta neden olabilmektedir. Bu nedenle önceden KOAH, bronşektazi, fibrozis gibi yapısal akciğer patolojileri olan hastalarda enfarkt daha sık görülmektedir. Pulmoner arterin tıkanmasını takiben, bronşiyal arterler pulmoner kapillerlerin birincil perfüzyon kaynağı olarak işe alınır. Bronşiyal dolaşımdaki nispeten yüksek kan basıncı, kılcal kan akışında bir artışa neden olarak eritrositlerin ekstrasvazyonuna (yani alveoler kanama) yol açar. Bu kanama geri emilemezse doku nekrozu ve infarktüse neden olur(38).

**Şekil 1. Akut pulmoner tromboembolizmde hemodinamik kollaps ve ölüme yol açan faktörler(2)**



## 2.4 Semptom ve bulgular

PTE tanısında spesifik semptom olmadığı için tanı zorlayıcı olabilmektedir. Bu sebeple klinik olarak PTE den şüphelenmek en önemli noktalardan birisidir. PTE için en sık semptom nefes darlığı, en sık görülen bulgu takipnedir. Özellikle ani başlangıçlı dispne, taşikardi ve/veya göğüs ağrısı ile başvuran ve akciğer grafisi normal saptanan, incelemeler arasında tutarsızlıklar izlenen hastalarda PTE mutlaka akla gelmelidir. Yine açıklanamayan senkop, hemoptizi, DVT bulguları PTE için kuşulanılması gereken durumlar olarak gösterilmektedir(39-42).

**Tablo 2. Pulmoner tromboembolizmde semptom ve bulgular(2)**

Semptomlar	Klinik Bulgular
<b>Sık görülenler (&gt; %50)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dispne</li><li>• Ani başlayan dispne</li><li>• Plöretik göğüs ağrısı</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Takipne (&gt; 20/dakika)</li><li>• Taşikardi (&gt; 100/dakika)</li><li>• Anksiyete</li><li>• Ateş</li><li>• Bacakta şişme/hassasiyet</li><li>• Göğüs duvarında hassasiyet</li><li>• Sibilan ronküsler</li><li>• Sağ ventrikül yetmezliği bulguları (örn. boyun venlerinde distansiyon, sağ ventriküler S<sub>2</sub>)</li></ul>
<b>Daha az sıklıkla görülenler (%16-49)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Öksürük</li><li>• Baş dönmesi/presenkop</li><li>• Senkop</li><li>• Bacakta şişme, ağrı</li></ul>	
<b>Nadir görülenler (&lt; %15)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yavaş başlangıçlı dispne</li><li>• Ortopne</li><li>• Hemoptizi</li><li>• Anjina benzeri göğüs ağrısı</li><li>• Palpitasyon</li><li>• Wheezing</li><li>• Çarpıntı</li></ul>	

## 2.5 Klinik

PTE klinik olarak asemptomatik seyirden, hemodinamik instabilite ve ölüme kadar giden geniş bir klinik spektrumda görülebilmektedir. Pulmoner arteriyel damar yatağının %50'sinden fazlası tıkanıldığı zaman ani başlayan dispne ile hipotansiyon ve sonrasında şok tablosu gelişebilmektedir(43, 44).

Olguların %60-70 kadarında ise daha periferik yerleşimli ve küçük trombüsler pariyetal plevrada inflamatuvar yanıt başlatarak plöretik göğüs ağrısına ve plevral sıvıya neden olabilmektedir. Yine bu tarz olgularda hemoptizi görece daha sık görülmektedir(45).

Farklı klinik seyirlerden bahsetmek gerekirse PTE asemptomatik seyredilmekte veya insidental olarak saptanabilmektedir. DVT'si olan ve herhangi bir solunumsal şikayeti olmayan bir grup hastanın dahil edildiği bir çalışmada yaklaşık %40 hastada PTE saptanmıştır(46). Yine insidental PTE prevalansını hesaplamak için yapılan bir meta-analizde insidental PTE prevalansı %2,6 olarak saptanmıştır(47).

Pulmoner infarktüs gelişen hastalarda ön planda göğüs ağrısı olabilir. Yapılan bir çalışmada pulmoner infarktüsü olan hastalarda göğüs ağrısı %65 oranında görülürken , diğer grupta %39 olarak saptanmıştır (p<0.01) (48).

Hastalar kliniklerine göre submasif ve masif olarak sınıflandırılmaktadır. Masif emboli şok tablosundaki hastayı tanımlar. Sistolik kan basıncının 15 dk. boyunca <90 mmHg seyretmesi ya da vazopressör ihtiyacı olması bu tanımlama için yeterli görülmektedir. Submasif emboli ise hemodinamik olarak stabil olmasına rağmen sağ ventrikül disfonksiyonu olan hasta grubunu tanımlar. Sağ ventrikül disfonksiyonu fizik muayene, EKO, BTPA ve kardiyak biyobelirteçler yardımıyla saptanabilmektedir(49).

Hastaların %1-4 kadarında da KTEPH geliştiği bildirilmektedir. Akut PTE atağı sırasında pulmoner arter sistolik basıncı>50 mmHg saptanan hastalarda KTEPH riski yüksek bulunmuştur ancak diğer taraftan bazı KTEPH tanılı hastaların geçmişinde akut PTE atağı öyküsü saptanması da belirtilmektedir(50).

## 2.6 Klinik Olasılık Skorlamaları

PTE için spesifik bir semptom olmadığı için tanıda çeşitli zorluklar mevcuttur. Diğer taraftan bakıldığında da PTE şüphesi ile araştırılan hastaların yalnızca %10 kadarı PTE tanısı almaktadır. Bu durumdan dolayı klinik olarak PTE den şüphelenilen hastalarda klinik olasılık skorlamaları geliştirilmiştir(51).

Hastalar semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma ampirik tedavi yaklaşımında fayda sağlamanın yanında görüntülemeye gerek kalmadan PTE dışlanmasına da fayda sağlamaktadır. Wells ve Modifiye Geneva(Cenevre) skora sistemleri günümüzde klinik pratikte en yaygın kullanılan sistemlerdir(51).

**Tablo 3. Wells ve basitleştirilmiş Wells pulmoner tromboembolizm klinik tahmin skorlaması**

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

**Tablo 4. Modifiye Geneva (Cenevre) ve basitleştirilmiş skorlama**

Bulgu	Puan	Basitleştirilmiş
> 65 yaş	1	1
Daha önce derin ven trombozu veya pulmoner tromboembolizm öyküsü	3	1
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2	1
Aktif kanser varlığı	2	1
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3	1
Hemoptizi	2	1
Kalp hızı: 75-94/dakika	3	1
Kalp hızı: > 95/dakika	5	2
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacadaki ödem-şişlik	4	1

Modifiye Geneva	Basitleştirilmiş Geneva
0-3 puan: Düşük olasılık	0-1: Düşük olasılık
4-10 puan: Orta olasılık	2-4: Orta olasılık
≥ 11 puan: Yüksek olasılık	≥ 5: Yüksek olasılık
0-5 puan: PTE olası değil	0-2: PTE olası değil
> 6 puan: PTE olası	≥ 3: PTE olası

Klinikte en sık kullanılan bu iki skorlamanın başarılarını karşılaştıran bir meta-analizin sonuçları aşağıda gösterilmiştir(52) ( $p<0,001$ )

**Tablo 5.Wells ve Modifiye Cenevre skorlamalarının karşılaştırılması**

	Wells	Modifiye Cenevre
<b>AUC</b>	0,778	0,693
<b>Sensitivite</b>	%63,8-%79,3	%55,3-%73,6
<b>Spesifite</b>	%48,8-%90	%44-%82,4

## 2.7 Tanı

PTE tanısını koymak için öncelikle klinik olasılık hesaplanır, ardından düşük riskli hastalarda PTE'yi dışlamak için d-dimer düzeyi bakılır ve sonrasında görüntüleme yöntemlerinden yararlanır(53, 54).

D-dimer bir fibrin yıkım ürünüdür ve kan seviyeleri trombus varlığında artar ancak PTE için spesifik değildir. PTE için negatif prediktif değeri ise yaklaşık %97-100 arasında gösterilmektedir. Dolayısıyla klinisyenler tarafından daha çok PTE'yi dışlamak amacıyla kullanılmaktadır. Yaşa göre uyarlanmış d-dimer eşik değeri kullanımının yaşlı hastalarda d-dimerin performansını artırdığı görülmüştür. Bu nedenle 50 yaşından büyük hastalar için 'yaşx10' formülü kullanılarak mg/L cinsinden eşik değeri kullanılması önerilmektedir(55, 56).

Bunun yanında klinik olasılığa göre hesaplanmış d-dimer kullanımı da önerilmektedir. YEARS algoritmasına göre (DVT varlığı, hemoptizi, en olası tanının PTE olması) kriterlerinden herhangi biri yokken eşik değerin 1000 mg/L, bu kriterlerden herhangi biri var ise eşik değerin 500 mg/L alınması önerilmektedir(57).

Genel olarak tanı aşamasında iki durumda d-dimerin istenmesine gerek yoktur. Birincisi düşük klinik olasılıkla beraber PERC parametrelerinin tamamının negatif olmasıdır. Bu durumda PTE güvenle dışlanabilmektedir. İkincisi ise PTE açısından yüksek şüphenin (Wells>6, Cenevre>10) mevcudiyetidir. İkinci durumda d-dimer görülmeksizin direkt olarak görüntüleme yapılması önerilmektedir(58).

**Tablo 6. PERC(Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri)**

Tek taraflı bacak şişliği	+1
Kalp hızı >99/dk	+1
Önceki 4 hafta içinde cerrahi ya da immobilizasyon	+1
Geçirilmiş DVT ya da PTE	+1
Hemoptizi	+1
Yaş >49	+1
spO2 < %95	+1
Östrojen kullanımı	+1

Tanıda yardımcı görüntüleme yöntemlerinden bahsedecek olursak, akciğer grafisinde genellikle PTE için spesifik bir bulgu yoktur. Ancak çizgisel atelektaziler, plevra sıvısı, plevra tabanlı opasiteler, geniş pulmoner arter gibi bulgular bizi PTE' ye yönderilebilmektedir(59).

Akciğer sintigrafisinin kullanımı özellikle BTPA (Pulmoner BT anjiyografi) sonrası azalmıştır. Perfüzyon sintigrafisinde etkilenen akciğer segmentlerinde azalmış perfüzyon ile birlikte ventilasyonun normal olması(miss-match) görülür. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir. BTPA kadar istenilen anda çekilememesi, PTE için sensitivitesinin daha düşük olması ve olası alternatif tanıları BTPA kadar iyi gösterememesi nedeniyle ilk tercih değildir. Günümüzde, BTPA'nın bulunmadığı yerlerde, klinik olasılığın yüksek ancak BTPA'nın tanısal olmadığı durumlarda, kontrast madde allerjisi öyküsü veya böbrek yetersizliği olan hastalarda alternatif tanı yöntemi olarak V/Q sintigrafisi kullanılabilir(60-62). Yapılan çalışmalarda planar V/Q sintigrafisinin %64 sensitivite, %72 spesifiteye sahip olduğu, SPECT V/Q sintigrafisinin %100 sensitivite ve %87 spesifiteye sahip olduğu bildirilmektedir(63).

BTPA klinik pratikte PTE tanısında en çok başvurulan tanısal görüntüleme yöntemidir. Yapılan bir çalışmada PTE tanısındaki sensitivitesi %83 spesifitesi %96 bulunmuştur(64). Pulmoner arter yatağında trombüsleri subsegmental dallara kadar gösterebilmektedir. Aynı zamanda olası diğer tanıları (pnömoni, plevral efüzyon, mediastinal patolojiler) dışlama konusunda da diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha başarılı bulunmuştur. Düşük ve orta riskli klinik olasılığı olan hastalarda negatif BTPA, PTE tanısını dışlamak için yeterlidir. Ancak yüksek klinik olasılığı olan hastalarda BTPA negatif saptandığında ek testlere

başvurarak (akciğer sintigrafisi, alt ekstremitte venöz doppler USG, EKO) PTE varlığının araştırılması önerilmektedir(9).

Alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografi PTE vakalarının çoğunun kaynağı olan alt ekstremitte derin venöz sistemini değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır. PTE tanısı alan hastaların %70 kadarında DVT saptandığı bildirilmiştir. Özellikle BTPA için kontraendikasyonu bulunan hastalarda ve gebelerde DVT gösterilmesiyle PTE için daha ileri incelemeye gerek olmadan antikoagulan tedavi başlanabilmektedir(65, 66).

Ekokardiyografi ile PTE tanısı genellikle konulamaz ancak PTE'nin yol açabileceği sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu EKO ile kolayca gösterilebilir. EKO ayrıca ana pulmoner arter ya da sağ/sol pulmoner arterdeki trombüsleri gösterebilir. Ancak sağ ventrikül ile ilgili saptanan patolojiler herhangi bir kardiyopulmoner hastalığa sekonder de ortaya çıkmış olabilir. Bu nedenle daha spesifik ekokardiyografik bulgular tanımlanmıştır. Sağ ventrikül serbest duvar kontraktilesinin sağ ventrikül apeksine kıyasla baskılanmış olması (McConnell işareti), triküspit halkasal düzlem sistolik eksürsyonu (TAPSE) azalması PTE ile uyumlu EKO bulguları olarak değerlendirilmektedir(67-69).

**Tablo 7. PTE düşündürülen EKO bulguları**

<b>Pulmoner arter sistolik basınç artışı</b>	$SPAB = 4 \times (\text{Triküspit yetersizliği hızı})^2 + \text{tahmini sağ atriyum basıncı}$
<b>D-shape septum</b>	Sağ ventriküler basınç artışına sekonder septumun düzleşmesi
<b>Artmış sağ ventrikül sol ventrikül oranı</b>	>0,6 olması anlamlı
<b>Mc Connell bulgusu</b>	Sağ ventrikül serbest duvarında apekse göre hipokinezi olması
<b>TAPSE</b>	<16 mm olması anlamlı

Akciğer ultrasonografisi de düşük maliyeti, kolay uygulanabilir olması, kontrast madde veya radyasyon maruziyeti olmaması, yatakbaşı ve hızlıca yapılabilmesi nedeniyle PTE tanısında önem kazanmıştır. PTE şüphesi olan hastalarda yapılan bir çalışmada akciğer ultrasonografisi BTPA'da saptanan plevra tabanlı enfarkt alanları, konsolidasyon, ateletazi, plevral efüzyon gibi PTE düşündürülen bulguları %75 sensitivite %89 spesifite ile saptamıştır. Sonuç olarak negatif akciğer ultrasonografisi PTE tanısını dışlatmamaktadır. Ancak pozitif USG bulguları özellikle görüntüleme yapılamayan hastalarda tanı için oldukça faydalı görülmüştür(70).

## **2.8 Tedavi öncesi risk değerlendirmesi**

PTE tanısı alan hastalar asemptomatik seyirden dakikalar içinde ölümlerle sonuçlanabilen olgulara kadar geniş bir klinik spektruma sahiptir. Bu nedenle PTE tanısı alan hastalarda ilk yapılması gereken hastaları ciddiyetine göre sınıflandırmaktır. Tedavi planı da ciddiyete göre şekillenecektir. Ciddiyet değerlendirmesinin başlangıcını da hemodinamik instabilitenin değerlendirilmesi oluşturmaktadır(9).

**Tablo 8. PTE’de hemodinamik instabilite**

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

Yüksek riskli hastalarda akut sağ ventrikül yetmezliğine bağlı kardiyak kollapsın en önemli bulgusu hipotansiyon ve şok tablosu olarak görülmektedir. Bu durumlar erken ölüm riski ile doğrudan ilişkili saptanmıştır. Hipotansif seyreden PTE olgularında erken hastane mortalitesi %15 olarak gösterilmiştir. Bu nedenle bu hastalarda tanı hızlıca koyularak reperfüzyon tedavisine ivedilikle başlamak gerekmektedir(71-73).

Düşük ve orta riskli hastalarda ise PTE ciddiyetini belirlemek için PESI ve sPESI gibi klinik parametrelerin yanında miyokardiyal hasarı gösteren troponinler (Troponin T ve I) ve kardiyak aşırı yüklenmeyi gösteren natriüretik peptidler (BNP, NT-proBNP) risk değerlendirmesinde sıklıkla kullanılmaktadır(74, 75). Bunun yanında bazı çalışmalarda troponin seviyelerinde yükselişin mortalite ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Farklı tiplerde PTE saptanan 2000 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde troponin seviyelerinin 5 kattan fazla artması mortalite ile ilişkili bulunmuştur(76). Yine bir başka mete-analizde troponin seviyelerinde 4-8 kat artışın PTE hastalarında erken mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir(77).

Artmış BNP ve NT-proBNP düzeyleri de erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir meta-analizde normotansif PTE hastalarında BNP seviyelerindeki 6-9 kat artışın mortalite riskini artırdığı saptanmıştır(78). Her ne kadar bu belirteçler mortalite riskini artırsa da , kardiyak biyobelirteç pozitifliği olan normotansif hastalarda trombolitik tedavi gibi agresif tedavi stratejilerinin planlanması önerilmemekte ve bu hastalar için yakın gözlem önerilmektedir(79).

PESI skoru PTE hastalarının 30 günlük mortalitelerini tahmin etmek için oluşturulmuş bir skora sistemidir. Ancak klinik pratikte hesaplanması zor olabileceği için 2010 yılında sPESI (basitleştirilmiş PESI) skorlaması geliştirilmiştir. sPESI çalışmasında mortalite ile

ilişkisi saptanmayan kriterler çıkartılarak yeni bir skorlama sistemi oluşturulmuştur. PESI ve sPESI skorlamaları yine aynı çalışmada karşılaştırılmış ve sırasıyla sensitivite %88,5/%96,1, spesifite %38,4/%32,9, pozitif prediktif değerleri %10,9/%10,9 ve negatif prediktif değerleri %97,5/%99 olarak saptanmıştır. Bu çalışmadan sonra klinik pratikte sPESI daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır(80).

Ancak sPESI skorunun da daha sonraları çeşitli kısıtlılıkları olduğu gösterilmiştir. Bu kısıtlılıklardan bir tanesi de düşük spesifiteye sahip olmasıdır. Lankeit ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PTE hastalarında 30 günlük mortaliteyi öngörmeye sensitivitesi %94 spesifitesi %40 olarak hesaplanmıştır(4). Bir başka kısıtlılıktan bahsetmek gerekirse kardiyak biyobelirteç pozitifliği olan hastalar sPESI skorundan 0 puan olarak düşük riskli olarak nitelendirilebilmektedir. Örnek vermek gerekirse bir çalışmada sPESI'nin düşük riskli olarak sınıfladığı hastaların %30 kadarında kardiyak biyobelirteç pozitifliği ve/veya sağ ventrikül disfonksiyonu saptanmıştır(5).

**Tablo 9. Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI) ve basitleştirilmiş versiyonu (sPESI)**

Bulgular	PESI	sPESI
Yaş>80 yıl	Yaş/yıl	1
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser varlığı	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1*
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10	1
Kalp hızı>110/dakika	+20	1
Sistolik kan basıncı<100 mmHg	+30	
Solunum hızı>30/dakika	+20	
Vücut ısısı<36°C	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
Spo2<%90	+20	1
* Kronik kardiyovasküler hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)		
	Sınıf I: ≤ 65	Düşük risk: 0
	Sınıf II: 66-85	
	Düşük risk	Yüksek risk: ≥ 1
	Sınıf III: 86-105	
	Sınıf IV: 106-125	
	Sınıf V: > 125	
	Yüksek Risk	

PESI sınıf 1-2 veya sPESI 0 hesaplanan hastalar düşük riskli olarak, PESI sınıf 3-4-5 veya sPESI 1 veya daha yüksek hesaplanan hastalar ise yüksek riskli olarak belirlenmektedir.

Hipotansif olmayan PTE hastalarında kötü prognoz riskini belirlemede sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları, kardiyak belirteç pozitiflikleri ve klinik risk hesaplamalarının kombine olarak kullanılmasının prognozu belirlemede en iyi sonuçları verdiği gösterilmiştir. PESI sınıf 3-4 veya sPESI ≥1 olan PTE hastaları ile BTPA veya EKO'da sağ ventrikül

disfonksiyonu izlenen hastalar hastaneye yatırılarak izlenmelidir. Sağ ventrikül disfonksiyonuyla beraber troponin yüksekliğinin de görüldüğü hemodinamisi stabil hastalar, dekompanse ve dolaşım kollapsı riski nedeniyle yakın takip edilmelidir. Hemodinamik instabilite gelişmesi durumunda hastalar reperfüzyon tedavisi, perkutan kateter, cerrahi embolektomi tedavileri için yönlendirilmelidir(80-82).

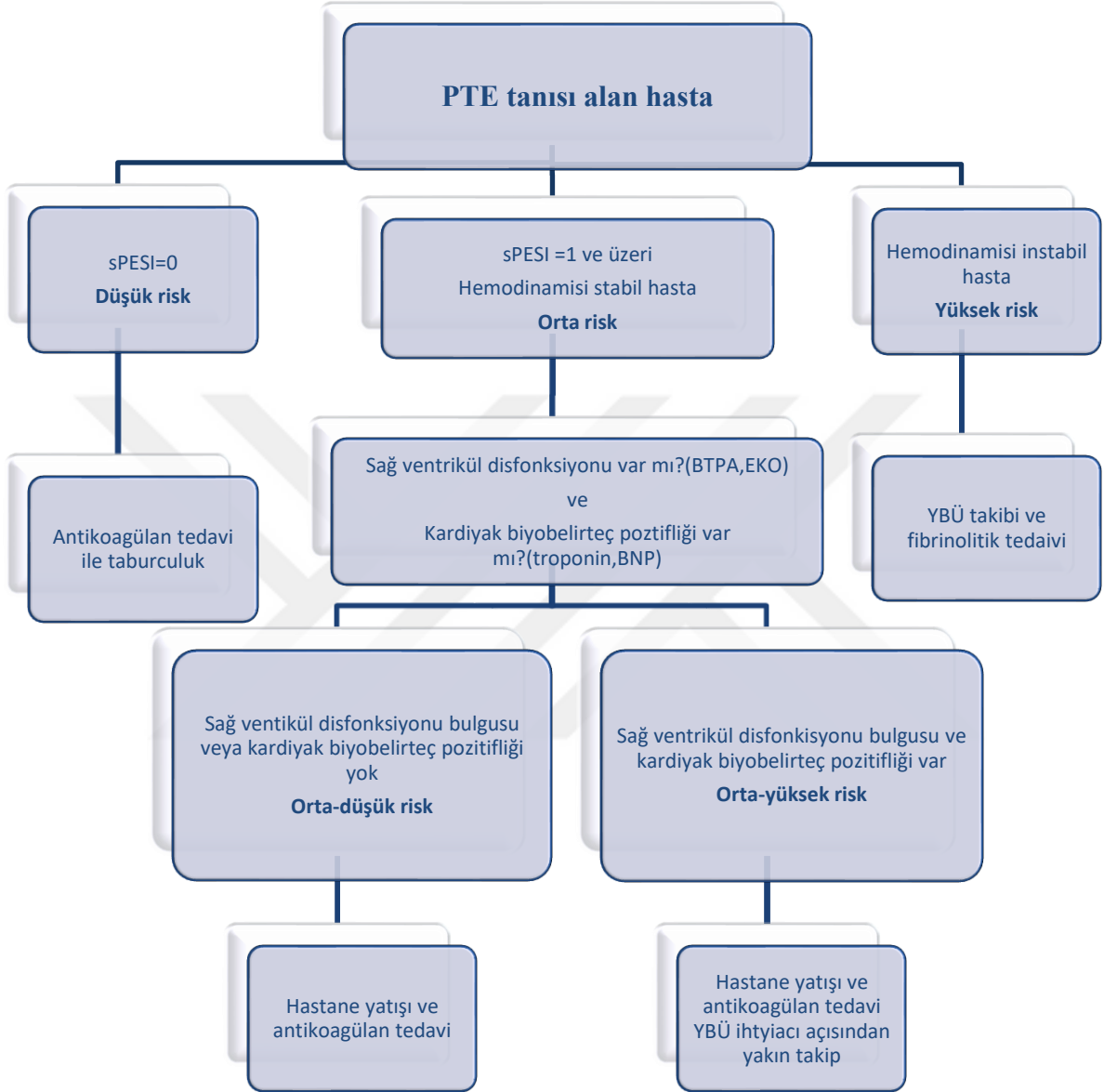
**Tablo 10. Akut PTE olgularında erken mortalite riskine göre sınıflama**

		Risk Belirteçleri			
30 günlük mortalite riski	Hemodinamik instabilite	PTE şiddetinin klinik parametreleri/ komorbidite: PESI sınıf III-IV veya sPESI $\geq 1$	TTE veya BT anjiyoda sağ ventrikül bozukluğu	BT sağ işlev	Artmış kardiyak troponin seviyeleri
<b>Yüksek</b>	+	+	+	+	+
<b>Orta-yüksek</b>	-	+	+	+	+
<b>Orta-düşük</b>	-	+	Birisi (+) veya ikisi de (4)		
<b>Düşük</b>	-	-	-	-	Değerlendirme gerekmez İstenmiş ise negatif olmalı

PTE tanısı almış bir hastada sPESI skoru 0 ise 30 günlük mortalite riski yaklaşık %1'in altındadır ve bu hasta grubu antikoagülan tedavisi başlanarak taburcu edilebilmektedir. PTE tanısı almış ve hemodinamik instabilite kriterlerini karşılayan hastalar ise yoğun bakım ünitesinde takip edilmeli ve trombolitik tedavi açısından değerlendirilmelidir(80).

sPESI skorlamasından en az 1 puan alan ancak hemodinamik olarak stabil olan grupta orta riskli hastaları oluşturmaktadır. Orta riskli hastalarda BTPA ve EKO da sağ ventrikül disfonksiyonu olup olmadığına ve kardiyak biyobelirteç pozitifliği olup olmadığına bakılmaktadır. Sağ ventrikül disfonksiyonu görülen ve kardiyak biyobelirteç pozitifliği olan hastalar orta-yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Geriye kalan orta riskli hastalar da orta-düşük risk grubu olarak adlandırılmaktadır. Orta-düşük riskli hastalarda hastane yatışı ve parenteral ya da oral antikoagülan tedavi genellikle yeterlidir. Ancak orta-yüksek risk grubundaki hastalarda takip eden günlerde hemodinamik instabilite gelişebilmektedir. Bu nedenle bu grup antikoagülan tedavi altında yakın takip edilmeli ve gerektiğinde fibrinolitik tedavi açısından değerlendirilmelidir(51).

Şekil 2. PTE tanılı hastalarda risk durumuna göre tedavi yaklaşımı (51)



## 2.9 Tedavi

PTE tedavisi 5 ana başlık altında incelenebilmektedir. Bunlardan ilki destek tedavisidir. Oksijen, invaziv ya da non-invazif mekanik ventilasyon ile solunum desteği verilebilmektedir. Bunun dışında İV sıvı tedavileri, sağ ventrikül destekleyici tedaviler, bronkodilatörler destek tedavisini içermektedir. İkincisi trombüsü ortadan kaldırmaya yönelik yöntemlerdir. Bunlar trombolitik ilaçlar, kateter yardımcı ya da cerrahi olarak yapılabilmektedir. Kurtarma tedavi başlıklarının üçüncüsüdür. İkinci başlıktaki yöntemler ile beraber ECMO kurtarıcı tedavi olarak tanımlanmaktadır. Sekonder koruma bu başlıkların dördüncüsüdür ve kronik antikoagülan tedavi ve vena cava filtreleri bu grupta tanımlanmaktadır. Son olarak antikoagülan tedaviden bahsedilmektedir(83).

Tedavide antikoagülan ajanlara sıklıkla başvurulmaktadır. Antikoagülan tedavinin amacı yeni trombüslerin oluşumu önlemek ve mevcut trombüsün genişlemesini durdurmaaktır. Antikoagülan ilaçlar; standart heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK), fondaparinuks ve K vitamini antagonistleridir(84).

Antikoagülan tedavinin hemodinamik olarak stabil olmayan hastalara hemen, hemodinamik olarak stabil olan hastalardan pulmoner emboli için düşük klinik olasılığı olanlara 24 saat içinde, yüksek klinik olasılığı olanlara ise 4 saat içinde başlanması önerilmektedir. Bu zaman aralığı içerisinde pulmoner emboli için tanı testlerinin tamamlanması gerekmektedir.

Tedavi süresi tanı konulduktan sonra geçici risk faktörü olan hastalarda en az 3 ay olarak önerilmektedir. İdiyopatik PTE hastalarında sürenin 6-12 aya uzatılması önerilmektedir. Kanser hastalarında özellikle DMAH ile kanser tedavi olana kadar antikoagülasyonun devam etmesi önerilmektedir(85, 86).

İdiyopatik ya da tekrarlayan trombozları olan, 45 yaşından küçük, atipik yerleşimli trombozu olan ve ailede sık tromboz öyküleri olan hastaları trombofili açısından araştırmak gerekmektedir. En sık rastlanan sorunlar protein C ve S eksikliği ile birlikte faktör V Leiden mutasyonu olarak bilinmektedir. Trombofili saptanırsa ömür boyu antikoagülasyon açısından da hasta değerlendirilmelidir(87).

Standart heparin (SH) antikoagülan etkisini antitrombine bağlanarak göstermektedir. Daha sonra antitrombin yoluyla faktör Xa'yı inaktive ettiği bilinmektedir. Heparin, yarı ömrünün kısa olması, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda DMAH'lara göre daha avantajlı görülmektedir(88, 89).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), SH'nin depolimerasyonu yoluyla elde edilmektedirler. SH'e göre faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe ederler. Yarı ömürleri uygulama sonrası 3-6 saat arasındadır ve dozdan bağımsızdır. Bu nedenle DMAH'lar kiloya uygun dozda verilirler ve sonrasında monitörizasyon ihtiyacı olmaz. HİT (Heparin ilişkili trombositopeni) SH'e göre daha az görülmektedir ve osteoporoz riskinin de SH'e göre daha düşük olduğu bilinmektedir. GFR'si 30'un altında olan hastalarda tercih edilmemeli ancak

kullanım zorunlu ise doz %50 azaltılmalıdır. 50 kg'ın altı veya 100 kg'ın üstündeki hastalarda DMAH dozu, plazma anti-faktör Xa düzeyi ile kontrol edilmelidir(90, 91).

**Tablo 11. Düşük molekül ağırlıklı heparinler ve tedavi dozları**

DMAH	Doz	Hedef anti-Xa (U/ml)
<b>Enoksaparin</b>	1 mg/kg/12 saat veya 1.5 mg/kg/24 saat (180 mg'ı geçmeyecek)	0.6-1
<b>Dalteparin</b>	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 IU'yi geçmeyecek)	1.05 (tek doz uygulama)
<b>Nadroparin</b>	85.5 IU/kg/12 saat veya 171 IU/kg/24 saat	0.6-1
<b>Tinzaparin</b>	175 IU/kg/24 saat	0.85
<b>Bemiparin Na</b>	115 IU/kg/24 saat	0.54-2.03

Fondaparinux aktif faktör X'un (Xa) selektif ve sentetik inhibitörüdür. Yarılanma ömrü 15-20 saat olduğu için günde tek doz subkutan uygulanmaktadır. Doz ayarlaması ve monitörizasyon gerektirmez. PF4 ile etkileşimi olmadığı için trombositopeniye neden olmadığı bilinmektedir. Bu sebeple HİT'de antikoagülan olarak heparin yerine kullanılabilir. Kanama riski DMAH'lerden daha fazladır ve antidotu yoktur. Tedavi dozu 50 kg'ın altında olan hastalarda 5 mg/gün, 50-100 kg arası olan hastalarda 7.5 mg/gün, 100 kg'ın üstünde olan hastalarda 10 mg/gün'dür(92).

K vitamini antagonistleri içinde en yaygın olarak kullanılan ilaç varfarin sodyumdur. Karaciğerde K vitaminine bağlı şekilde sentezlenen pıhtılaşma faktörleri olan faktör II, faktör VII, faktör IX ve faktör X sentezini inhibe ederek etkisini göstermektedir. Antikoagülan tedaviye tek başına KVA'lar ile başlanmamalıdır. Bunun nedeni KVA'ların sadece pıhtılaşma faktörleri ile birlikte antikoagülan etkisi olan protein C ve protein S inhibisyonu yapmalarıdır. Bazal INR ölçümünden sonra ilk 2-3 gün takip gerekmez. Ardından günlük takiplere başlanır. INR değeri istenen aralığa ulaştığında; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır. Varfarin grubu oral antikoagülanlar pek çok ilaç ve besinle etkileşimde bulunmaktadır. Bu nedenle klinisyenin tedavi sırasında diğer ilaçların kullanımı konusunda dikkatli olması ve ayrıntılı öykü alması önemlidir(9, 93).

**Tablo 12. Koagülasyonu etkileyen besinler (2)**

<b>Kumarin içeren bitkiler</b>	Kereviz, maydanoz, karahindiba, anason, meyan kökü, papatya, çemen, ısırgan otu, kırmızı biber
<b>Antikoagülan özelliği olan bitkiler</b>	Deniz yosunu, kara silcan
<b>Salisilat içeren ve/veya antiplatelet özelliklere sahip olan bitkiler</b>	Karahindiba, karanfil, yer elması, zencefil, ginseng, meyan kökü, sarımsak
<b>Fibrinolitik özelliklere sahip olan bitkiler</b>	Kırmızı biber, sarımsak, soğan, ananas, ginseng
<b>Koagülan özelliklere sahip olan bitkiler</b>	Civan perçemi, kaşık otu, ökse otu

**Tablo 13.Varfarin ile birlikte kullanılması önerilmeyen ajanlar (94)**

<b>Antibiyotikler</b>
Sefalosporinler
Metronidazol
Kotrimoksazol
Levofloksasin
Amoksisilin/klavulanik asit
Flukonazol
<b>Antiplatelet ajanlar</b>
Aspirin
Klopidogrel
<b>NSAİİ</b>
COX-2 selektif NSAİİ
<b>Antidepresan ajanlar</b>
Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI)
<b>Tramadol</b>

Direkt etkili oral antikoagülanlardan (DOAK) rivoraksabandan bahsetmek gerekirse DVT ve nonmasif PTE tedavisinde akut dönemde üç hafta süre ile 2 x 15 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Ardından 20 mg/gün tek doz olarak idame tedavisine geçilmektedir. Rivaroksaban kullanımı sırasında monitörizasyona gerek yoktur. Kanama ve nüks yönünden enoksaparin ile benzer özellikler taşımaktadır. Kanama anında etkisini nötralize edecek spesifik bir antidot andeksanet alfa onay almasına rağmen henüz rutin kullanıma geçmemiştir. Gebelikte kullanımı ile ilgili olarak yeterli çalışma olmadığından bu olgularda kullanılmamalıdır. Terapötik doz aralığı kreatinin klirensine göre ayarlanır. Kreatinin klirensi > 50 mL/dakika olan hastalarda 20 mg/gün, kreatinin klirensi < 50 mL/dakika olan hastalarda 15 mg/gün dozu uygulanmaktadır. Kreatinin klirensi <15 mL/dakika olan hastalarda kullanımı kontrendikedir(95-97).

Dabigatran direkt trombin inhibitörüdür. Renal yolla atılır. Nonmasif PTE'nin uzun süreli idame tedavisinde 2 x 150 mg/ gün olarak endikasyon almıştır. Seksen yaş üstü hastalarda, gastrit, özofajit ve gastroözofageal reflü varlığında 2 x 110 mg/gün önerilmektedir. Spesifik antidotu idarucizumab henüz rutin kullanılmamaktadır. Kreatinin klirensi <30 mL/dakika olanlarda kullanımı önerilmemektedir(84).

Apiksaban direkt faktör Xa inhibitörüdür. Nonmasif VTE tedavisinde akut dönemde yedi gün 2 x 10 mg, uzun süreli idame tedavisinde 2 x 5 mg/gün olarak önerilmektedir. İdame tedavisinde varfarine kıyasla daha az majör kanama yaptığı bildirilmiştir. Geniş çaplı bir retrospektif çalışma sonuçlarına göre; VTE tedavisinde apiksaban kullanıldığında tekrarlayan VTE ve majör kanama rivaroksabana kıyasla daha az görülmüştür(98, 99).

Edoksaban da yine, oral direkt faktör Xa inhibitörüdür. Eliminasyon yarı ömrü 8-10 saattir. Akut PTE'de önce 5-7 günlük parenteral tedaviyi takiben günlük tek doz edoksaban ile devam edilebilmektedir(100).

**Tablo 14. Direkt etkili oral antikoagülanlar**

Parametre	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban	Dabigatran
<b>Hedef</b>	Faktör Xa	Faktör Xa	Faktör Xa	Trombin
<b>Yarılanma ömrü, saat</b>	5-13	8-15	9-11	12-24
<b>Renal eliminasyon</b>	%33	%25	%35	%80
<b>VTE dozu</b>	3 hafta 2 x 15 mg, sonra 20 mg/gün	7 gün 2 x 10 mg, sonra 2 x 5 mg	7 gün IV antikoagülan, sonra 60 mg/gün	5-10 gün IV antikoagülan, 2 x 150 mg
<b>Yiyecek etkileşimi</b>	Yok	Yok	Yok	Yok

**Tablo 15. Özel gruplarda antikoagülan tedavi önerileri (2)**

Özellikler	Öneriler
Yaşlı >75 yaş	DOAK tercih edilir (VTE nüksü ve kanama riski az)
Genç >18 yaş	Kiloya göre doz ayarlama veya konvansiyonel tedavi
<b><u>Kilo</u></b> 50-130 kg < 50 veya > 120 kg	DOAK tercih edilir (kanama riski az) Kiloya göre doz ayarlama veya konvansiyonel tedavi
Kronik karaciğer hastalığı	Konvansiyonel tedavi, KVA ve azaltılmış doz DMAH DOAK orta derece karaciğer hastalığında dikkatle kullanılabilir
<b><u>Gastrointestinal hastalık</u></b>	
Emilim bozukluğu Peptik ülser, gastrit, duodenit	KVA veya parenteral tedavi tercih edilir Bazı durumlarda DOAK dikkatle kullanılabilir Apiksaban tercih edilir
<b><u>Kanser hastaları</u></b>	
Antineoplastik tedavi alan aktif kanser veya yeni tanı (3-6 ay)	DMAH ve DOAK (GİS kanserleri hariç) önerilir
Çocuklar	Önerilmez
Gebelik	DOAK kontrendike
Emzirme	DOAK kontrendike
Son dönem böbrek yetmezliği	DOAK kontrendike

Reperfüzyon tedavisi yüksek riskli PTE hastalarında hayat kurtarıcı olabilmektedir. Sistemik trombolitik tedavi en sık kullanılan yöntemdir. Bunun dışında cerrahi embolektomi ve peruktan kateter ile girişimsel tedavi uygun hastalarda uygulanmaktadır. Sistemik trombolitik tedavi PTE olgularında trombüsü eriterek hemodinamide, pulmoner perüfzyonda ve sağ ventrikül fonksiyonlarında hızla dramatik düzelme sağlamaktadırlar. Bu düzelme ilk

48 saat içinde tedavi verildiğinde daha belirgindir. Ancak 14 güne kadar verildiğinde de faydası olduğu gösterilmiştir. Trombolitik tedavi ile kanama riski antikoagülan tedaviye göre daha yüksektir, bu nedenle gerçek endikasyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Trombolitik tedavi için ana endikasyon; kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun geliştiği (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya gözlem altında 15 dakika içinde arteriyel kan basıncının bazal değere göre  $\geq 40$  mmHg düşmesi) masif yani yüksek riskli PTE'dir(101-103).

**Tablo 16. Trombolitik tedavide kullanılan ajanlar**

İlaç	Elde edilme şekli	Plazma yarı ömrü(dakika)	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu	Önerilen tedavi süresi
<b>Streptokinaz</b>	C grubu beta-hemolitik streptokok	18-25	250000 IU, 30 dakika	100000 IU/saat	12-24 saat
<b>Ürokinaz</b>	İnsan idrarı, insan embriyonu, böbrek hücre kültürü	13-20	4400 IU, 10 dakika	4400 IU/kg/saat	12-24 saat
<b>rt-PA</b>	Rekombinant DNA teknolojisi	2-6	Gerekmiyor	50 mg/saat	2 saat

Trombolitik tedavinin mutlak ve göreceli kontrendikasyonları vardır. Mutlak kontrendikasyonlar hayatı tehdit eden PTE durumunda göreceli hale gelebilmektedir. Bu durumların varlığında hasta için kar-zarar oranı gözetilerek karar verilmelidir. En korkulan yan etki hayatı tehdit eden intrakraniyal kanamalardır. İntrakraniyal kanama kuşkusunda infüzyon hemen sonlandırılmalıdır. Trombolitik ilaçlara bağlı kanama ya damara giriş yerinden ya da spontan bir şekilde gastrointestinal sistem, retroperitoneal veya intrakraniyal bölgeden kaynaklanabilir. Bu nedenle trombolitik tedavi yapılması planlanan hastalarda, özellikle arteriyel ve büyük damarların ponksiyonu ile kateterizasyon gerektiren işlemlerden kaçınılmalıdır(104, 105). Trombolitik tedavi alan 2057 PTE hastasının dahil edildiği bir meta-analizde tedaviyle mortalite ve rekürrens riskinde belirgin azalma görülmesine karşın, majör kanama (OR:2.91) ve intrakraniyal kanama (3.18) riskinde belirgin artış saptanmıştır. En sık genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem kaynaklı ve intrakraniyal kanama görülmüştür. Bir başka çalışmada ise %30 gross hematüri, %20 hastada intrakraniyal kanama, %20 hastada GİS kanama ve geri kalan hastalarda ise kateter/girişim kaynaklı kanamalar görülmüştür(106).

Azaltılmış doz rt-PA uygulaması da özellikle 75 yaş üstündeki veya kanama riski yüksek olgularda düşünülmelidir. Son yıllarda azaltılmış doz rt-PA (0.6 mg/kg, maksimum 50 mg/2 saat infüzyon) uygulamasının, standart doz kadar etkin ve aynı zamanda kanama açısından daha güvenli olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. 440 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde azaltılmış doz rt-PA verilen hastalarda kanamanın daha az görüldüğü (OR:0.33), rekürrens ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı belirlenmiştir(107).

**Tablo 17. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları (104, 105)**

<b>Mutlak</b>	<b>Göreceli</b>
Aktif kanama varlığı	Son altı ay içindeki geçici iskemik atak
Kanama diyatezi	Gebelik veya postpartum döneminin ilk haftası
Aktif intrakraniyal kanama varlığı/kuşkusu	Baskı uygulanamayacak girişim yerleri
Hemorajik veya nedeni bilinmeyen inme	Travmatik resüsitasyon
Son altı ay içindeki iskemik inme	Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç > 180 mmHg)
Santral sinir sistemi tümörleri	Enfektif endokardit, diyabetik retinopati
İntrakraniyal-arteriyovenöz malformasyon/anevrizma	Aktif peptik ülser
Son üç hafta içindeki majör travma/cerrahi/kafa travması	Geçirilmiş iç kanama
Son bir ayda gastrointestinal kanama	Oral antikoagülan tedavi

Kanama riski nedeniyle trombolitik tedavi alamayan, trombolitik tedaviye yanıt alınamayan veya kritik durumu sistemik trombolitik tedavinin etkili olma süresini beklemeye izin vermeyen, seçilmiş masif (yüksek riskli) veya hemodinamisi bozulma eğilimine giren orta-yüksek riskli PTE'li hastalarda eğer yeterli deneyim mevcutsa, perkütan kateterle girişimsel tedavi yapılarak reperfüzyon tedavisi denenebilir. Yapılan bir çalışmada masif PTE hastalarında başarısı %86, submasif PTE hastalarında ise %97 olarak gösterilmiştir(108).

Cerrahi embolektomi de yine masif (yüksek riskli) hemodinamik bozukluğu ileri düzeyde olan olgularda kontrendikasyon nedeniyle trombolitik tedavi yapılamıyorsa veya trombolitik tedaviye yanıt alınamamışsa ya da hastanın kritik durumu nedeniyle trombolitik tedaviye alınacak yanıt süresinin dahi beklenmesi mümkün değilse, bu olgulara perkütan kateter ile girişimsel tedavi de uygulanamıyorsa yapılabilir(109).

Vena kava inferior filtreleri alt ekstremitelerde derin venlerinde oluşan trombüslerin akciğer dolaşımına ulaşmasını engelleyerek PTE'yi önleyebilen cihazlardır. PTE mortalitesi üzerine etkisi gösterilememiştir. Vena kava inferior filtreleri için mutlak endikasyon varsa, erken dönem PTE mortalitesini azaltabilmek için en kısa sürede takılmaları gerekir. Akut proksimal alt ekstremitelerde DVT veya akut PTE olup, antikoagülan tedaviye geçici ya da kalıcı kontrendikasyonu olan hastalarda veya efektif antikoagülan tedavi altında erken VTE nüksü (< 3 ay) olan hastalarda endikedir(110).

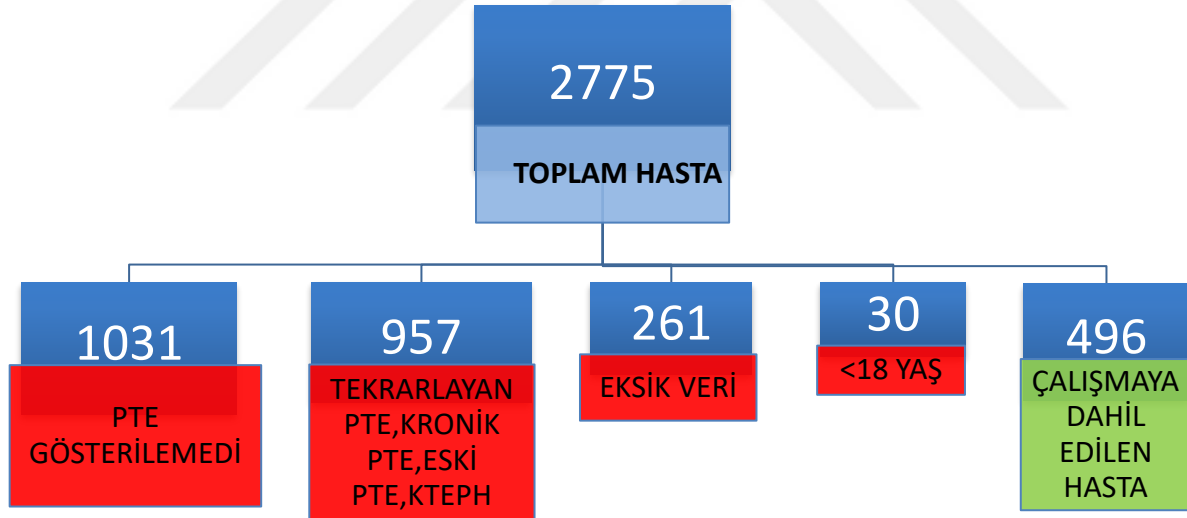
### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Araştırma Tipi ve Yeri

Araştırmamız gözlemsel, kesitsel ve retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamız, 01.01.2020-01.06.2021 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, PTE tanısı konulan ve hasta alım kriterlerine uyan hastaların dahil edildiği tek merkezli bir çalışmadır. Çalışma için fakültemiz etik kurulundan 07.01.2022 tarihli 09.2022.27 no'lu onay alınmıştır.

#### 3.2 Hastaların Seçimi

Çalışmamıza 01.01.2020-01.06.2021 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine ya da göğüs hastalıkları polikliniğine başvurarak pulmoner BT anjiyografi veya ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ile PTE tanısı almış 496 hasta dahil edilmiştir. Minimum hasta sayısı GPower 3.1 programı kullanılarak çalışmanın gücü %80, effect size 0,5, anlamlılık düzeyi %5, standart deviasyon 1 alınarak 47 olarak hesaplanmıştır. Uygun tanı girişi olan 2775 hastanın tıbbi kayıtları, BTPA ve/veya V/Q sintigrafisi raporları, laboratuvar sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. İnceleme sonucunda 1031 hasta PTE gösterilemediği için, 957 hasta eski pulmoner emboli öyküsü (Tekrarlayan, Kronik, KTEPH) nedeniyle, 261 hasta eksik veri nedeniyle ve son olarak 30 hasta 18 yaşından küçük olması nedeniyle çalışmanın dışında tutulmuştur. (Şekil 3)



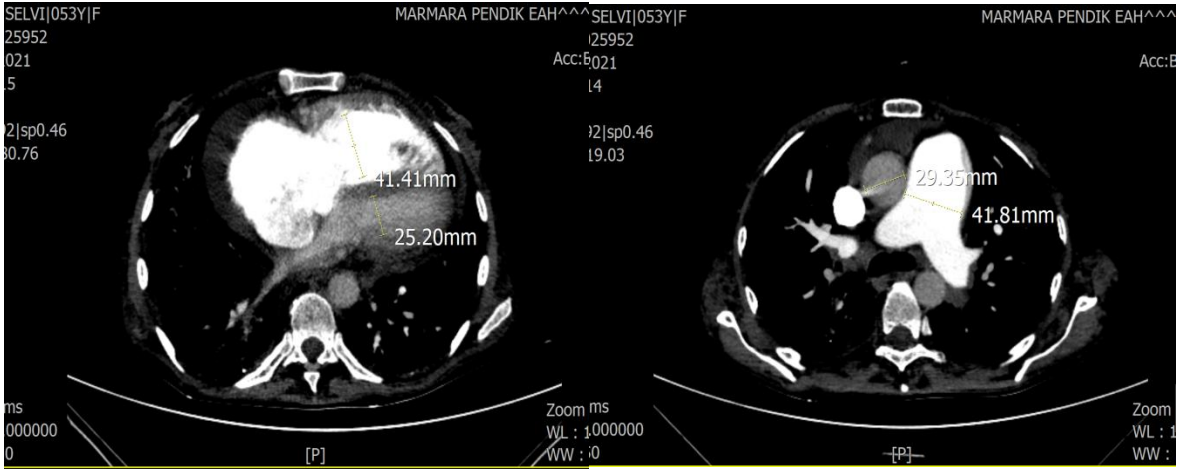
Şekil 3. Hasta seçimi için akış diyagramı

#### Dışlama kriterleri

- 18 yaşından küçük hastalar
- KTEPH hastaları
- Tekrarlayan PTE hastaları
- Laboratuvar verileri eksik olan hastalar

### 3.3 Araştırma Metodu

Hastaların sistemden kayıtlı klinik seyirlerinden sPESI skorları, HBYS üzerinden laboratuvar (D-dimer, NT-proBNP, troponin, LDH, albumin, CRP, LEN/CRP, N/L, laktat) ve radyolojik verileri (PAD, PAD/AORT, RVD, RVD/LVD) retrospektif olarak incelenmiştir. Elde edilen verilerin mortalite ile olan ilişkisi, sPESI ile ilişkisi ve mortalite ile ilişkili saptanan verilerin sPESI ile birlikte ele alındığında mortaliteyi öngörmedeki etkisi incelenmiştir. Radyolojik ölçümler aksiyal kesitte mediasten penceresinde yapılmıştır. Ana pulmoner arter çapı bifurkasyona yaklaşık 3 cm mesafe içerisinde ana pulmoner arter duvarlarının birbirine paralel olduğu en geniş yerden ölçülmüştür. Aort çapı pulmoner arterin bifurkasyon verdiği seviyeden ölçülmüştür. Ventriküller için, her iki ventrikülün en net seçilebildiği kesitte ventriküler endokardiyumdan interventriküler septuma olan en uzun mesafe ölçülmüştür(2). Radyolojik ölçümlerin yapılışı Resim 1 ve 2 de gösterilmiştir.



Resim 1

Resim 2

### 3.4 İstatistiksel Analiz

Çalışmamız için toplanan verilerin analizinde IBM SPSS 26.0 programı kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun tespiti için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı bilgiler sunulurken, standart sapma, minimum-maximum gibi dağılım analizlerinin yanında normal dağılımlar için ortalama, normal olmayan dağılımlar için ortanca değerler kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Student-t testi, normal dağılım göstermeyenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında da Pearson Ki Kare testi kullanılmıştır. Anlamli saptanan parametrelerin anlamlılık düzeylerini güçlendirmek için regresyon analizleri yapılmıştır. Anlamli saptanan parametrelerin risk durumu ve mortalite ile ilişkisi Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi ile değerlendirilmiş, parametrelerin sensitivite ve spesifiteleri koordinat noktaları belirlenerek hesaplanmıştır. Verilerin değerlendirmesi ise %95 güven aralığında ve  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyinde yapılmıştır.

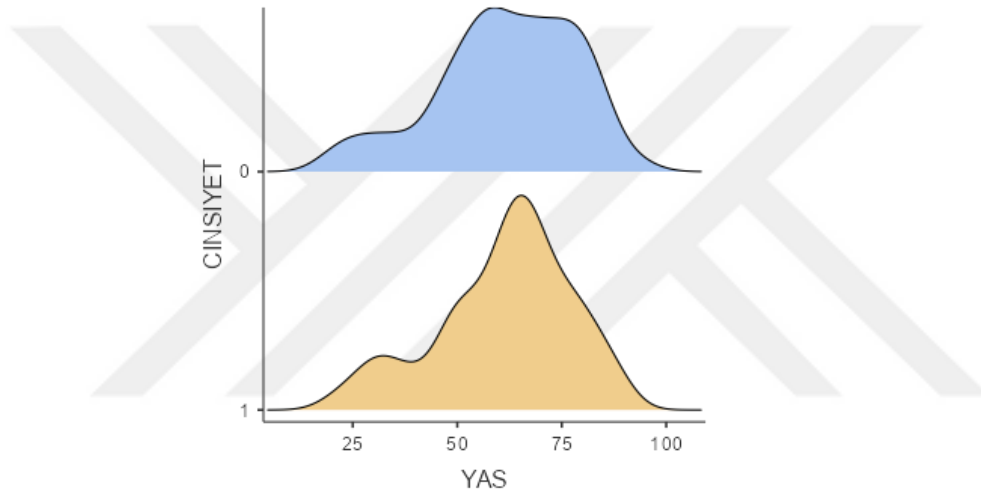
## 4.BULGULAR

### 4.1 Hasta Populasyonu

Çalışmaya 496 PTE tanılı hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşları 63(19-94) olarak saptanmıştır. Hastaların 261(%51,8) tanesi kadın ve 235(%48,2) tanesi erkektir. Şekil 4'te hastaların yaş-cinsiyet ilişkisi gösterilmiştir.

**Tablo 18. Hastaların demografik verileri**

	CINSİYET	N	Mean	Median	SD	Minimum	Maximum
YAS	0 (Kadın)	261 (%51,8)	61.7	63.0	16.7	19	94
	1 (Erkek)	235 (%48,2)	61.2	64.0	15.9	21	89



Şekil 4. Hastaların cinsiyet ve yaş ilişkisi

### 4.2 Yaş ve cinsiyetin sPESI ile ilişkisi

sPESI'ye göre hastaların 199 tanesi (%40,3) bir aylık mortalite açısından düşük riskli, 297 tanesi (%59,7) de yüksek riskli olarak belirlendi. Düşük riskli hastalarda median yaş 56 (19-88), yüksek riskli hastalarda median yaş 67 (21-94) olarak saptandı. 261 kadın hastanın 153 tanesi yüksek risk (%57,8), 108 tanesi düşük risk (%42,2) grubu olarak belirlendi. 235 erkek hastanın 144 tanesi yüksek risk (%61,8), 91 tanesi düşük risk (%38,2) grubu olarak belirlendi.

**Tablo 19.Yaş ve sPESI ilişkisi**

	SPEİ	N	Mean	Median	SD	Minimum	Maximum
<b>YAS</b>	0	199 (%40,2)	55.0	56	15.0	19	88
	1	297 (%59,8)	65.8	67	15.7	21	94

**Tablo 20.Cinsiyet sPESI ilişkisi**

<b>CINSİYET * sPESI</b>					
			sPESI		Toplam
			D	Y	
CINSİYET	K	n	108	153	261
		% n	42,2%	57,8%	100,0%
	E	n	91	144	235
		% n	38,2%	61,8%	100,0%
Toplam		n	199	297	496
		% n	40,3%	59,7%	100,0%
K:Kadın E:Erkek		D:Düşük risk Y:Yüksek risk			

**4.3 Yaş ve cinsiyetin mortalite ile ilişkisi**

Tüm hastalardan 12 (%2,3)'si 30 gün içerisinde kaybedildi. Mortal seyreden hastalarda median yaş 65 (21-75), mortal seyretmeyen hastalarda median yaş 63 (19-94) olarak saptandı ( $p>0,05$ ). 261 kadın hastanın 6 tanesi (%2,5) kaybedilirken, 235 erkek hastanın 6 tanesi (%2,2) 30 günlük süreç sonunda kaybedildi.

**Tablo 21. Yaş ve mortalite ilişkisi**

	30DMORT	N	Mean	Median	SD	Minimum	Maximum
<b>YAS</b>	0	484 (%97,7)	61.5	63.0	16.3	19	94
	1	12 (%2,3)	59.5	65.0	18.4	21	75

**Tablo 22. Cinsiyet ve mortalite ilişkisi**

<b>CINSİYET * 30DMORT</b>					
		30DMORT		Toplam	
		-	+		
CINSİYET	K	n	255	6	261
		%n	98,0%	2,0%	100,0%
	E	n	229	6	235
		%n	97,5%	2,5%	100,0%
Toplam		n	484	12	496
		%n	97,7%	2,3%	100,0%
K:Kadın E:Erkek		-:Mortalite yok +:Mortalite var			

#### 4.4 Klinik ve Radyolojik Parametrelerin bir aylık mortalite riski ile ilişkisi

Hastaların klinik ve radyolojik parametrelerinin risk durumuyla ilişkisi incelendiğinde ortanca değerler yaş için düşük riskli grupta 56, yüksek riskli grupta ortalama 67 olarak saptanmıştır( $p<0,001$ ). D-dimer düşük riskli grupta 0,92mg/L, yüksek riskli grupta 2,3mg/L( $p<0,001$ ); BNP düşük riskli grupta 225ng/L, yüksek riskli grupta 362ng/L( $p<0,001$ ); troponin düşük riskli grupta 13ng/L, yüksek riskli grupta 21ng/L( $p<0,001$ ); LDH düşük riskli grupta 239U/L, yüksek riskli grupta 284,5U/L( $p=0,011$ ); albümin düşük riskli grupta 4,2g/L, yüksek riskli grupta 3,5g/L( $p<0,001$ ); CRP düşük riskli grupta 9,7mg/L, yüksek riskli grupta 43mg/L( $p<0,001$ ); LEN/CRP düşük riskli grupta 208, yüksek riskli grupta 50( $p<0,001$ ); N/L düşük riskli grupta 2,5, yüksek riskli grupta 4,5( $p<0,001$ ); laktat düşük riskli grupta 2,25mmol/L, yüksek riskli grupta 2,3mmol/L( $p=0,327$ ); SPAB düşük riskli grupta 35mmHg, yüksek riskli grupta 35mmHg( $p=0,282$ ); RVD düşük riskli grupta 30mm, yüksek riskli grupta 31mm( $p=0,008$ ); RVD/LVD düşük riskli grupta 0,8, yüksek riskli grupta 0,815( $p=0,056$ ); PAD düşük riskli grupta ortalama 27,23mm, yüksek riskli grupta 29,68mm( $p=0,001$ ); PAD/AORT düşük riskli grupta ortalama 0,87, yüksek riskli grupta 0,88( $p=0,402$ ) olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 23. sPESI skorlamasına göre düşük ve yüksek riskli olarak tanımlanan hastaların klinik ve radyolojik parametreleri**

	Spesi	Median	SD	p
<b>Yaş</b>	0	56	15	<b>p&lt;0,001</b>
	1	67	15,7	
<b>D-Dimer</b>	0	0,92	3,14	<b>p&lt;0,001</b>
	1	2,31	5,34	
<b>BNP</b>	0	225	372,69	<b>p&lt;0,001</b>
	1	362	677,46	
<b>Troponin</b>	0	13	20,81	<b>p&lt;0,001</b>
	1	21	40,13	
<b>LDH</b>	0	239	123,47	<b>p=0,011</b>
	1	284,5	199,97	
<b>Albumin</b>	0	4,2	0,64	<b>p&lt;0,001</b>
	1	3,5	0,53	
<b>CRP</b>	0	9,7	44,32	<b>p&lt;0,001</b>
	1	43	75,12	
<b>LEN/CRP</b>	0	208	587	<b>p&lt;0,001</b>
	1	50	289,31	
<b>N/L</b>	0	2,5	2,84	<b>p&lt;0,001</b>
	1	4,5	11,16	
<b>Laktat</b>	0	2,25	1,7	<b>p=0,327</b>
	1	2,3	1,5	
<b>SPAB</b>	0	35	13,38	<b>p=0,282</b>
	1	35	11,6	
<b>PAD*</b>	0	27,23	4,58	<b>p=0,001</b>
	1	29,68	4,63	
<b>PAD/AORT*</b>	0	0,87	0,11	<b>p=0,402</b>
	1	0,88	0,14	
<b>RVD</b>	0	30	5,48	<b>p=0,008</b>
	1	31	6,9	
<b>RVD/LVD</b>	0	0,80	0,14	<b>p=0,056</b>
	1	0,81	0,24	

**\*: Mean (ortalama) değerler bakılmıştır.**

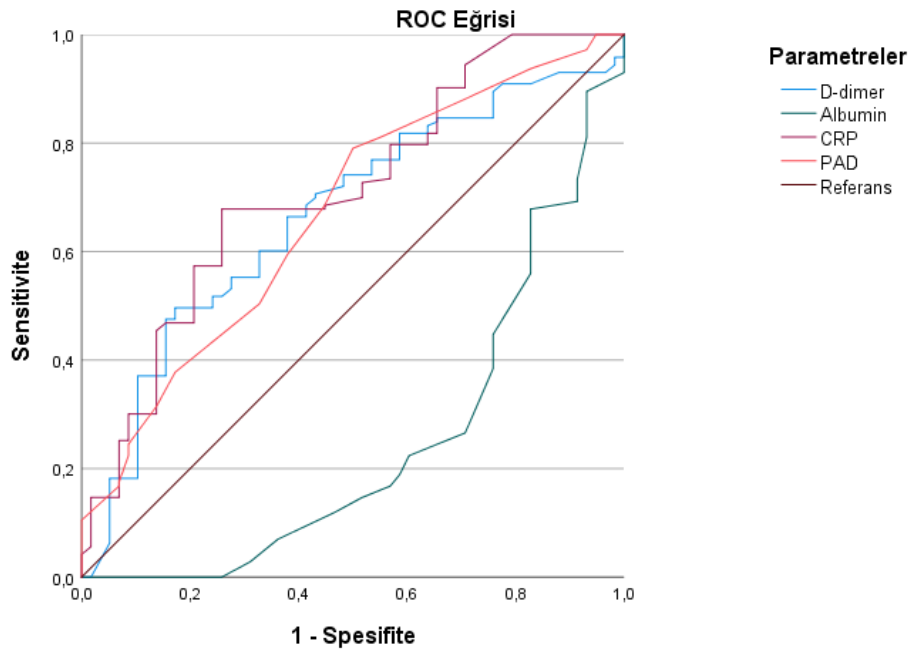
#### **4.5 Bir aylık mortalite riski ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanan parametrelerin multipl lojistik regresyon analizi**

Multipl regresyon analizi sonrasında sPESİ skoruna göre 1 aylık mortalite beklentisi yüksek saptanan hastalarda, d-dimer(**p=0,008**), albumin(**p=0,031**), CRP(**p=0,036**) ve PAD(**p=0,024**), sPESİ skoru düşük olanlara göre anlamlı derecede farklı bulunmuştur.

**Tablo 24. Bir aylık mortalite riski ile ilişkisi saptanan parametrelerin multipl regresyon analizi**

	Parametre	95% CI	P
1	D-dimer	0,64-0,93	<b>0,008</b>
2	BNP	0,99-1,01	0,65
3	Troponin	0,96-1,13	0,29
4	LDH	0,98-1	0,40
5	Albumin	0,005-0,7	<b>0,031</b>
6	CRP	1-1,05	<b>0,036</b>
7	LEN/CRP	0,99-1,06	0,11
8	N/L	0,7-1,7	0,47
9	PAD	1-1,7	<b>0,024</b>

#### 4.6 Bir aylık mortalite riski ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanan parametrelerin ROC analizi



ROC eğrisi çizildiğinde AUC, albumin için 0,753, CRP için 0,711, PAD için 0,668 ve son olarak d-dimer için 0,667 olarak sonuçlanmıştır.

**Tablo 25. Bir aylık mortalite riski ile ilişkili parametrelerin AUC değerleri**

	Parametre	AUC	p
1	Albumin	0,753	0,031
2	CRP	0,711	0,036
3	PAD	0,668	0,024
4	D-dimer	0,667	0,008

#### 4.7 Klinik ve Radyolojik Parametrelerin Mortalite ile İlişkisi

Hastaların klinik ve radyolojik parametrelerinin mortaliteyle ilişkisi incelendiğinde yaş mortalite negatif grupta ortanca 63, mortalite pozitif grupta 65 olarak saptanmıştır ( $p=0,457$ ). Ortanca değerler d-dimer için mortalite negatif grupta 1,35 mg/L, mortalite pozitif grupta 13,15 mg/L ( $p=0,001$ ); BNP için mortalite negatif grupta 300 ng/L, mortalite pozitif grupta 548 ng/L ( $p=0,072$ ); troponin için mortalite negatif grupta 20 ng/L, mortalite pozitif grupta 20,5 ng/L ( $p=0,926$ ); LDH için mortalite negatif grupta 269 U/L, mortalite pozitif grupta 378 U/L ( $p=0,056$ ); albümin için mortalite negatif grupta 3,7 g/L, mortalite pozitif grupta 3,4 g/L ( $p=0,187$ ); CRP için mortalite negatif grupta 21 mg/L, mortalite pozitif grupta 158 mg/L ( $p=0,01$ ); LEN/CRP için mortalite negatif grupta 68,3, mortalite pozitif grupta 10,4 ( $p<0,001$ ); N/L için mortalite negatif grupta 3,5, mortalite pozitif grupta 8,5 ( $p<0,001$ ); laktat için mortalite negatif grupta 2,2 mmol/L, mortalite pozitif grupta 2,3 mmol/L ( $p=0,514$ ); SPAB için mortalite negatif grupta 30mmHg, mortalite pozitif grupta 35mmHg ( $p=0,571$ ); RVD için mortalite negatif grupta 30mm, mortalite pozitif grupta 33mm ( $p=0,375$ ); RVD/LVD için mortalite negatif grupta 0,8, mortalite pozitif grupta 0,87 ( $p=0,038$ ); PAD mortalite negatif grupta ortalama 28,7, mortalite pozitif grupta 31,83 ( $p=0,026$ ); PAD/AORT mortalite negatif grupta ortalama 0,88, mortalite pozitif grupta 0,95 ( $p=0,074$ ) olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 26. Mortaliteyi etkileyen faktörler**

	Mortalite	Median	SD	p
<b>Yaş</b>	0	63	16,25	<b>p=0,457</b>
	1	65	18,36	
<b>D-dimer</b>	0	1,35	4,42	<b>p=0,001</b>
	1	13,15	8,74	
<b>BNP</b>	0	300	540,7	<b>p=0,072</b>
	1	548	1502,3	
<b>Troponin</b>	0	20	10,55	<b>p=0,926</b>
	1	20,5	12,69	
<b>LDH</b>	0	269	184	<b>p=0,056</b>
	1	378	0	
<b>Albumin</b>	0	3,7	0,62	<b>p=0,187</b>
	1	3,4	0	
<b>CRP</b>	0	21	67,55	<b>p=0,010</b>
	1	158	64,45	
<b>LEN/CRP</b>	0	68,3	456,8	<b>p&lt;0,001</b>
	1	10,4	18,43	
<b>N/L</b>	0	3,5	9	<b>p&lt;0,001</b>
	1	8,5	10,93	
<b>Laktat</b>	0	2,2	1,63	<b>p=0,514</b>
	1	2,3	0,91	
<b>SPAB</b>	0	30	0,86	<b>p=0,571</b>
	1	35	11,54	
<b>PAD*</b>	0	28,74	4,73	<b>p=0,026</b>
	1	31,83	4,64	
<b>PAD/AORT*</b>	0	0,88	0,13	<b>p=0,074</b>
	1	0,95	0,11	
<b>RVD</b>	0	30	6,52	<b>p=0,375</b>
	1	33	6,25	
<b>RVD/LVD</b>	0	0,800	0,21	<b>p=0,038</b>
	1	0,870	0,1	

**\*: Mean (ortalama) değerler bakılmıştır.**

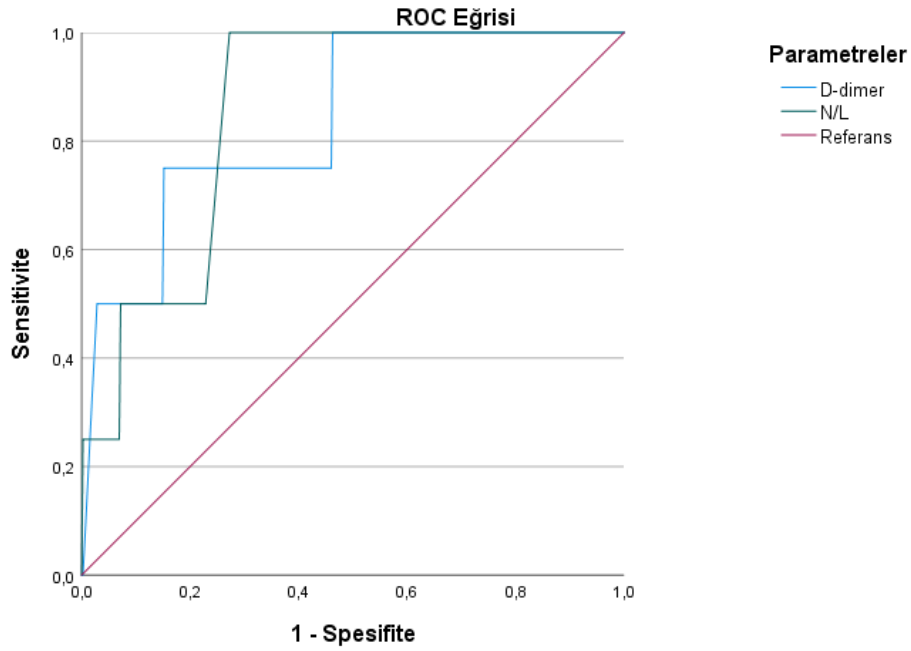
#### **4.8 Mortalite ile ilişkisi saptanan parametrelerin multipl regresyon analizi**

Multipl regresyon analizi sonrası mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı saptadığımız parametreler; d-dimer (**p=0,031**) ve N/L (**p=0,016**) olarak sonuçlanmıştır.

**Tablo 27. Mortalite ile ilişkisi saptanan parametrelerin multipl regresyon analizi**

	Parametre	95%CI	P
1	D-dimer	1,02-1,52	<b>0,031</b>
2	LEN/CRP	0,74-1,04	0,15
3	N/L	1,06-1,93	<b>0,016</b>
4	CRP	0,95-1,02	0,62
5	RVD/LVD	0,9-1,9	0,23
6	PAD	0,9-2	0,59

#### 4.9 Mortaliteyle istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanan parametrelerin ROC analizi



ROC eğrisi çizildiğinde AUC, d-dimer için 0,839 ve N/L için 0,857 olarak sonuçlanmıştır.

**Tablo 28. Mortalite ile istatistiksel olarak ilişkili parametrelerin AUC değerleri**

	Parametre	AUC	p
1	D-dimer	0,839	0,031
2	N/L	0,857	0,016

#### 4.10 Mortaliteyle istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanan parametreler için eşik değeri belirleme ve bu parametrelerin kategorik değişkenlere çevrilmesi

##### 4.10.1 ROC analizine göre d-dimer koordinat noktaları ve olası eşik değerleri

Yapılan ROC analizi ve olası eşik değerlerinin sensitivite, spesifite ve Youden indeksleri göz önüne alındığında %75 sensitivite, %81 spesifite ve >%50 Youden indeksi değerlerine sahip olduğundan, d-dimer için eşik değerimiz 5 olarak belirlenmiştir.

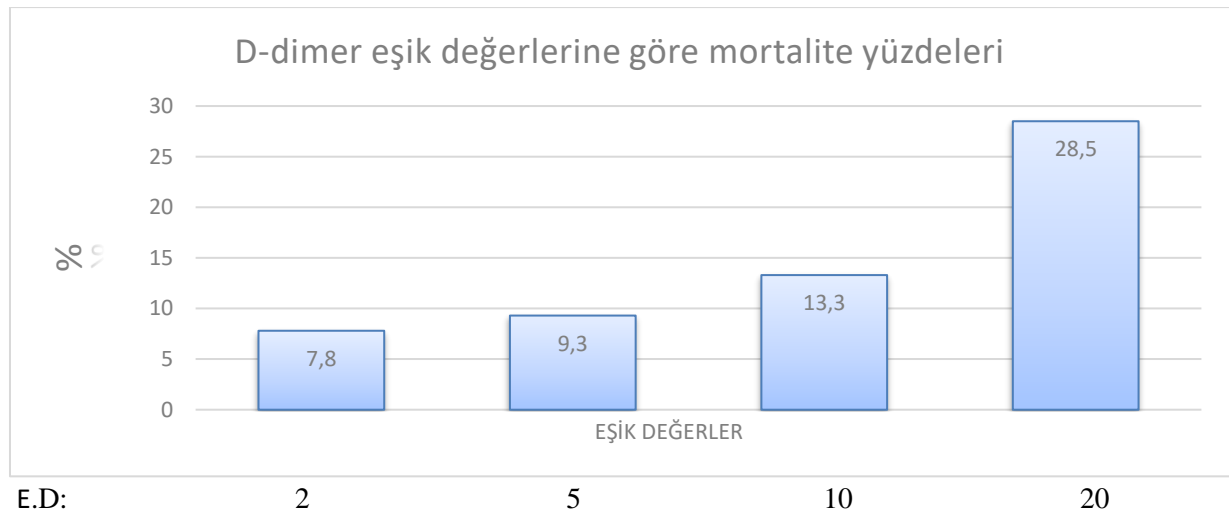
**Tablo 29. D-dimer için olası eşik değerlerinin özellikleri**

D-dimer eşik değeri	Sensitivite	Spesifite	Youden indeksi
2 mg/L	%75	%60	%35
5 mg/L	%75	%81	%56
10 mg/L	%50	%92	%42
20 mg/L	%1	%99	%0

##### 4.10.2 Olası d-dimer eşik değerlerinin mortalite ile ilişkisi

Olası d-dimer eşik değerlerinin mortalite ile ilişkisi incelendiğinde; eşik değeri 2 olarak alındığında mortalite %2.04 ( $p=0,53$ ), 5 alındığında %7.31 ( $p=0,002$ ), 10 alındığında %9.3 ( $p=0,002$ ), 20 alındığında %28.57 ( $p<0,001$ ) olarak saptanmıştır.

	Ddimer	2		5		10		20		Toplam
		0	1	0	1	0	1	0	1	
30-D-Mortalite	0	239	245	402	82	441	43	470	14	484
	1	7	5	6	6	8	4	8	4	12
Toplam		246	250	408	88	449	47	478	18	496
Pearson ki-kare p		0,53		0,002		0,002		<0,001		
%Mortalite			2,04		7,31		9,3		28,57	



E.D:

2

5

10

20

#### 4.10.3 ROC analizine göre N/L koordinat noktaları ve olası eşik değerleri

Yapılan ROC analizi ve olası eşik değerlerinin sensitivite, spesifite ve Youden indeksleri göz önüne alındığında N/L için ideal eşik değeri belirlenmemiştir. Youden indeksi >%50 olan değer saptanamamıştır. Ancak mevcut değerler içinde sensitivite ve spesifitelere bakılarak, N/L için en uygun eşik değeri 10 olarak belirlenmiştir.

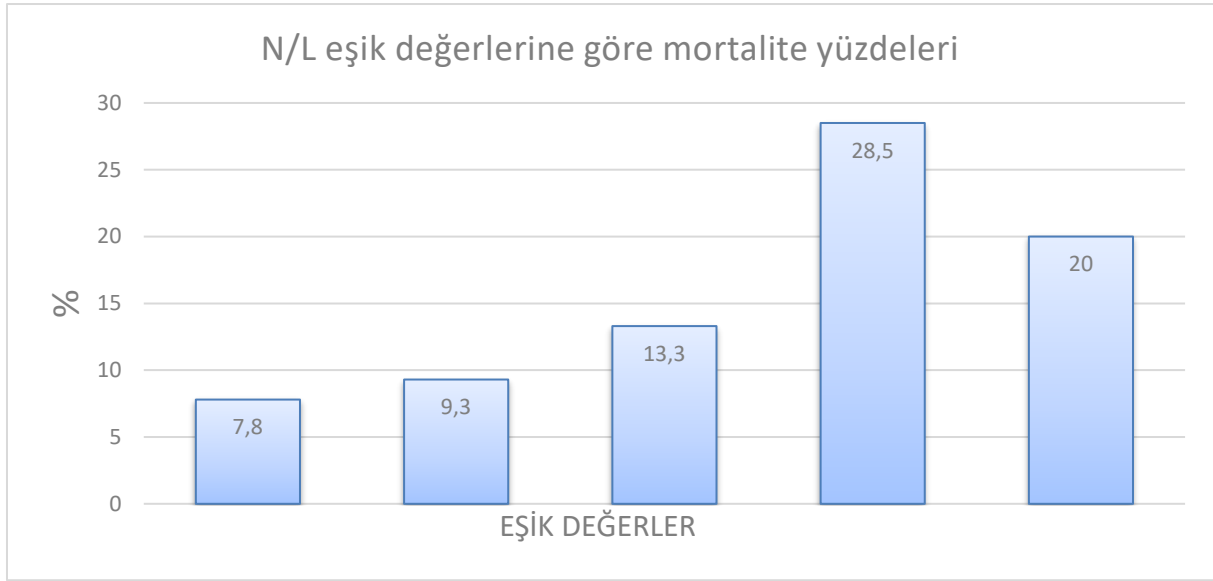
**Tablo 30. Olası N/L eşik değerlerinin özellikleri**

N/L eşik değeri	Sensitivite	Spesifite	Youden indeksi
5	<b>%66</b>	<b>%72</b>	<b>%38</b>
10	<b>%50</b>	<b>%87</b>	<b>%37</b>
15	<b>%33</b>	<b>%94</b>	<b>%27</b>
20	<b>%33</b>	<b>%97</b>	<b>%30</b>
25	<b>%16</b>	<b>%98</b>	<b>%24</b>

#### 4.10.4 Olası N/L eşik değerlerinin mortalite ile ilişkisi

Olası N/L eşik değerlerinin mortalite ile ilişkisi incelendiğinde; eşik değeri 5 alındığında mortalite %7,8 (**p=0,001**), 10 alındığında mortalite %9,3 (**p=0,002**), 15 alındığında mortalite %13,3 (**p=0,002**), 20 alındığında mortalite %28,5 (**p=0,002**), 25 alındığında mortalite %20 (**p=0,003**) olarak hesaplanmıştır.

	N/L	5		10		15		20		25		Toplam
		0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	
<b>30-D-Mortalite</b>	<b>0</b>	331	153	420	64	454	30	470	14	474	10	484
	<b>1</b>	0	12	6	6	8	4	8	4	10	2	12
<b>Toplam</b>		331	165	426	70	462	34	478	18	484	12	496
<b>Pearson ki-kare p</b>		,001		,002		,002		,002		,003		
<b>%Mortalite</b>			7,8		9,3		13,3		28,5		20	



E.D:

5

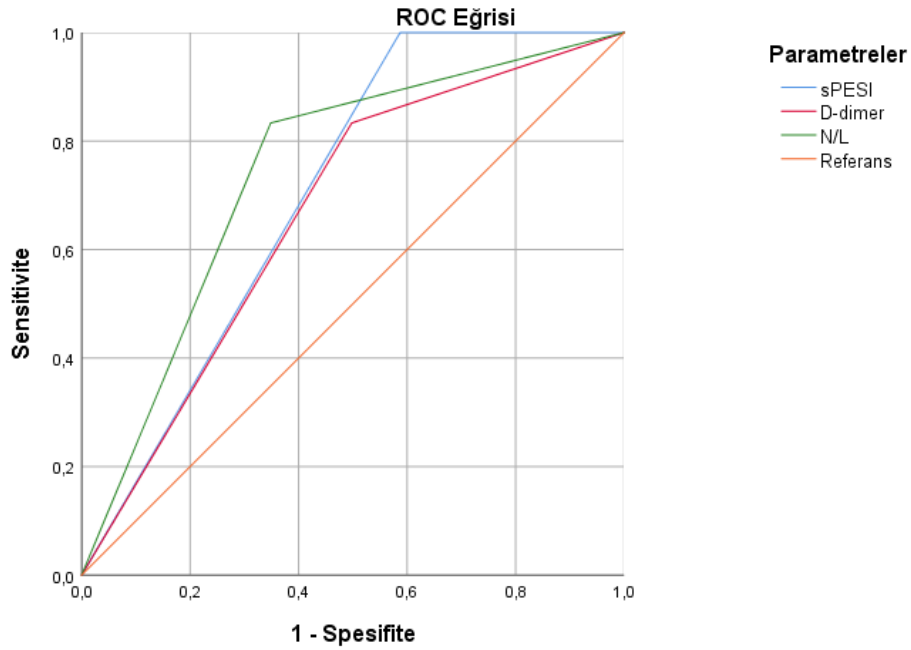
10

15

20

25

#### 4.11 Belirlenen eşik değerlerine göre kategorik değişkenler elde edildikten sonra elde edilen ROC eğrisi

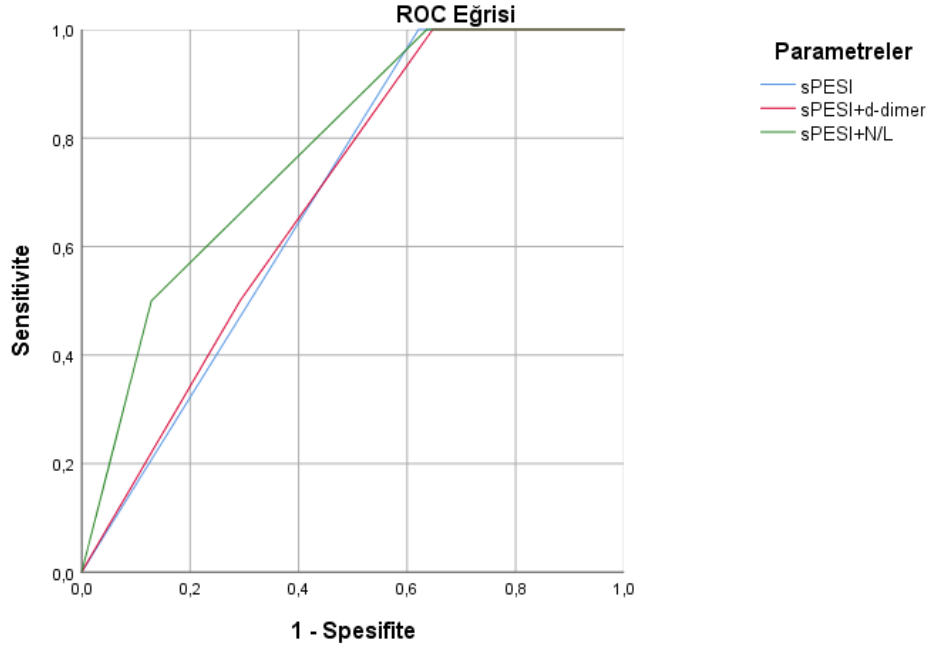


D-dimer için eşik değeri 5 ve N/L için eşik değeri 10 olarak belirlendikten sonra hastalar kategorik (0,1) olarak gruplandı. Gruplama sonrası mortalite ile ilişkileri ROC eğrisi ile incelenmiştir.

**Tablo 31. Parametrelerin eşik değerleri dikkate alınarak mortaliteyi öngörmedeki AUC değerleri**

	Parametre	AUC	p
1	N/L	0,742	<0,001
2	sPESI	0,706	0,004
3	D-dimer	0,668	0,001

#### 4.12 Parametreler sPESİ ile birlikte ele alındığında oluşan ROC eğrisi



	Parametre	AUC
1	<b>sPESI</b>	<b>0,706</b>
2	<b>sPESI+d-dimer</b>	<b>0,712</b>
3	<b>sPESI+N/L</b>	<b>0,777</b>

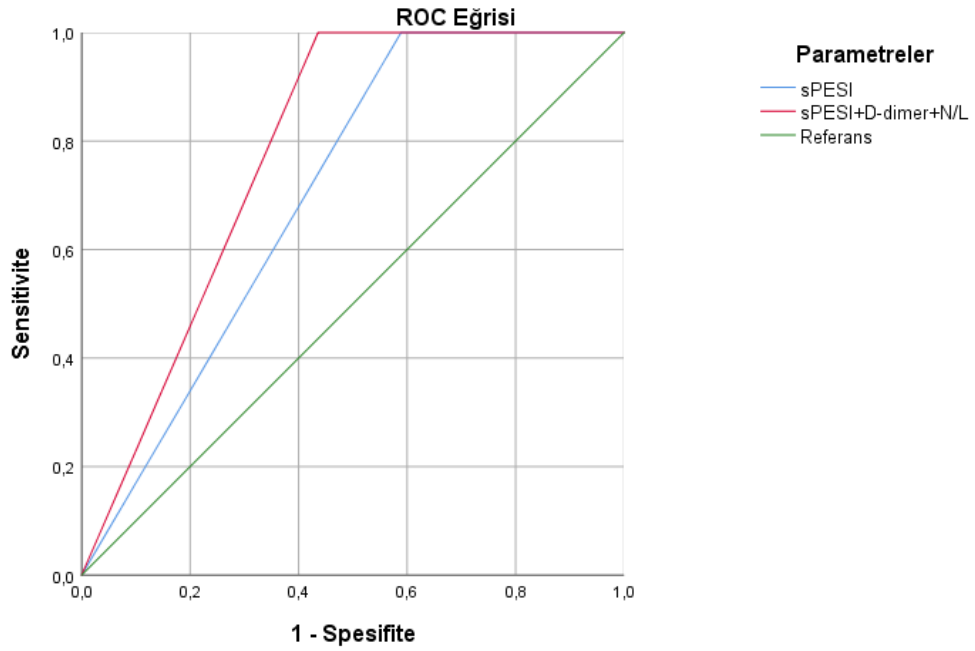
#### 4.13 sPESI+d-dimer+N/L birlikte ele alındığında hastaların dağılımı

Hastalar sPESI+d-dimer+N/L birlikte ele alınarak gruplara ayrıldı. Skorlamada parametrelerin ağırlıkları sensitivite ve spesifiteleri esas alınarak yapıldı. D-dimer>5 (1 puan), N/L>10 (1 puan), sPESI>1(1 puan) şeklinde puanlama yapıldı. Toplamda 2 puan ve üstü mortalite için yüksek riskli olarak kabul edildi.

**Tablo 32. sPESI+d-dimer+N/L birlikte ele alındığında hastaların dağılımı**

		30DMORT		Total	Mortalite
		0	1		
sPESI+ d-dimer+N/L	0	121	0	121	%0
	1	152	0	152	%0
	2	96	5	101	%4.95
	3	115	7	122	%5.73
<b>Total</b>		<b>484</b>	<b>12</b>	<b>496</b>	<b>p=0,002</b>

#### 4.14 sPESI+d-dimer+N/L'nin sPESI ile karşılaştırılması



**Tablo 33. sPESI+d-dimer+N/L'nin sPESI ile karşılaştırılması**

	Parametre	AUC	p
1	sPESI+d-dimer+N/L	0,782	<0,001
2	sPESI	0,706	0,004

**Tablo 34. sPESI 30 günlük mortalite ilişkisi**

<b>sPESI * 30DMORT</b>					
			30DMORT		Toplam
			-	+	
sPESI	D	n	199	0	199
		%n	41,1%	0,0%	40,1%
	Y	n	285	12	297
		%n	58,9%	100,0%	59,9%
Toplam		n	484	12	496
		%n	100,0%	100,0%	100,0%
D:Düşük risk Y:Yüksek risk		-:Mortalite negatif +:Mortalite pozitif			

**Tablo 35. sPESI+d-dimer+N/L 30 günlük mortalite ilişkisi**

<b>sPESI+d-dimer+N/L * 30DMORT</b>					
			30DMORT		Total
			-	1	
sPESI +d- dimer +N/L	D	n	273	0	273
		%n	56,4%	0,0%	55,0%
	Y	n	211	12	223
		%n	43,6%	100,0%	45,0%
Total		n	484	12	496
		%n	100,0%	100,0%	100,0%
D:Düşük risk Y:Yüksek risk		-:Mortalite negatif +:Mortalite pozitif			

**Tablo 36. sPESI ve sPESI+d-dimer+N/L karşılaştırması**

	<b>sPESİx30DMORT</b>	<b>sPESİ+d-dimer+N/L x30DMORT</b>
Sensitivite	%100	%100
Spesifite	%41,1	%56
Pozitif prediktif değer	%4	%5,3
Negatif prediktif değer	%100	%100
AUC	0,706	0,782
p	0,004	<0,001

Sonuç olarak 30 günlük mortaliteyi öngörmeye sPESI'nin sensitivitesi %100, spesifitesi %41,1, PPD %4 ve NPD %100 olarak hesaplandı (**AUC:0,706**), (**p:0,004**). sPESI+d-dimer+N/L'nin sensitivitesi %100, spesifitesi %56, PPD %5,3 ve NPD %100 olarak saptandı (**AUC:0,782**), (**p<0,001**).

## 5.TARTIŞMA

PTE hastalarında mortaliteyi etkileyen faktörlerin ve bu faktörlerin sPESI'ye eklenmesinin sPESI doğruluğuna etkisinin incelendiği çalışmamızda en iyi N/L (AUC:0,742) olmak üzere, sPESI (AUC: 0,706) ve d-dimer düzeyinin (AUC: 0,668) mortaliteyi belirlemede istatistiksel olarak anlamlı derecede başarılı olduğu saptanmıştır. D-dimer ya da N/L'de yükselme ile birlikte PTE hastalarında mortalitenin de arttığı belirlenmiştir. N/L ve d-dimer tek tek sPESI'ye eklendiğinde ise sensitivitede anlamlı fark olmazken, sPESI'nin spesifite ve AUC değerinde artma görülmüştür. sPESI'ye N/L ve d-dimerin birlikte eklenmesinin ise mortalitenin tahmininde en iyi sonucu verdiği ve sPESI'nin doğruluğunu arttırdığı saptanmıştır (AUC: 0,782 ye karşılık 0,706).

N/L ve d-dimer açısından daha önce yapılan çalışmalarla benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Bu parametrelerin yüksekliğinin mortalite ve klinik kötü gidişle ilişkisi olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda d-dimer için eşik değeri 2 belirlendiğinde mortalite yaklaşık %2 iken; eşik değeri 20 olarak seçildiğinde mortalite yaklaşık %30 saptanmıştır. N/L için ise eşik değer 5 olarak belirlendiğinde mortalite yaklaşık %10 iken; eşik değer 20 olarak belirlendiğinde mortalite yine yaklaşık %30 olarak saptanmıştır.

Ayrıca albumin, CRP ve PAD parametrelerine bakıldığında risk durumu yüksek hastalarda CRP ve PAD'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu, albuminin de anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgular PTE hastalarında risk durumunu değerlendirmek için bu parametrelerin kullanılabilceğini düşündürmektedir.

Önceki çalışmalara bakıldığında mortalite ile ilişkisi gösterilen BNP, troponin, RVD, RVD/LVD gibi sağ ventrikül disfonksiyonu belirteçlerinin çalışmamızda mortalite ile ilişkisinin saptanamaması hastaların çoğunluğunun poliklinikte görülen nispeten hafif klinik seyirli hastalar (%51,2 subsegmenter PTE hastası) olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Güncel pulmoner emboli kılavuzları PTE tanısı alan hastaların risk gruplarına göre sınıflandırılmasını, sonrasında da risk gruplarına göre tedavi yaklaşımını önermektedir. Bu risk değerlendirmesinin temelini sPESI oluşturmaktadır(111). sPESI skorlaması sadece klinik parametreler kullanılarak Jimenez ve ark. tarafından 2010 yılında geliştirilmiştir ve sonrasında klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Aynı çalışmada PESI skoru için sensitivite %88,5, spesifite %38,4, PPD %10,9, NPD %97,5 olarak saptanırken; sPESI için sensitivite %96,1, spesifite %32,9, PPD %10,9, NPD %99 olarak saptanmıştır(80).

Klinik pratikte yaygın olarak kullanılan sPESI'nin en büyük kısıtlılıkları yüksek sensitivitenin yanında düşük spesifiteye sahip olması ve aslında yüksek riskli olan hastaları düşük riskli olarak sınıflayabilmesidir. Lankeit ve ark. yaptığı bir çalışmada sPESI'nin mortaliteyi öngörmede %94 sensitivite ve %40 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir(4). Yine bir başka çalışmada sPESI düşük risk olarak sınıflanan hastaların %30 kadarında sağ kalp dilatasyon bulguları ve/veya kardiyak biyobelirteç pozitiflikleri saptanmıştır(5).

Bizim çalışmamızda ise sPESİ'nin sensitivitesi %100, spesifitesi %41,1, PPD %4 ve NPD %100 olarak hesaplanmıştır. sPESİ+d-dimer+N/L'nin ise sensitivitesi %100, spesifitesi %56, PPD %5,3 ve NPD %100 olarak saptanmıştır ve sPESİ'nin spesifitesinde ve AUC değerinde artış sağlamıştır.

Demografik veriler incelendiğinde çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların 261 (%51,8) tanesi kadın ve 235 (%48,2) tanesi erkektir. Cinsiyet açısından her iki grup homojen dağılım göstermiştir. Hastaların yaş ortalaması genel grupta  $63\pm 16,2$ , sPESİ düşük riskli grupta  $56\pm 15$  ve yüksek riskli grupta  $67\pm 15,7$  olarak saptanmıştır. Literatürde PTE'nin daha çok yaşlı hastalarda görüldüğü ve yaşla birlikte mortalite riskinin arttığı bildirilmektedir. Abul ve ark. yaptığı çalışmada ortalama yaş  $64,4\pm 14,8$  olarak saptanmıştır(112). Çalışmamızın yaş dağılımı literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen 496 hastanın 12 tanesi (%2,3) 30 günlük süreçte kaybedilmiştir. 20.000 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde mortalite %10,7 saptanmıştır(113). Güncel PTE tanı ve tedavi uzlaşısı raporunda ise mortalite %2-8 olarak gösterilmektedir(2). Mortalite oranımız literatür ile uyumlu saptanmıştır.

N/L maliyet etkin oluşu kolay ulaşılabilir olması nedeniyle son yıllarda PTE dahil birçok hastalığın prognozunu öngörmeye denemiştir. PTE patofizyolojisinde inflamasyonun belirgin rolü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle PTE hastalarında nötrofil ve lenfositlerin inflamasyon derecesini ve dolayısıyla prognozu öngörmeye etkileri olabileceği düşünülmektedir. Wang ve ark. yaptığı 2300 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde N/L 30 gün içinde mortal seyreden PTE tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır(114). Yine Kayrak ve ark. N/L akut PTE hastalarında 30 günlük mortalitenin öngörücüsü olabileceğini göstermişlerdir(111). Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak mortal seyreden hastalarda N/L'yi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptadık (**p=0,016**).

D-dimer PTE tanısında özellikle negatif prediktif değerinin önemi nedeniyle sıklıkla başvuru olan bir fibrin yıkım ürünüdür. PTE takibinde ya şiddetinin belirlenmesinde kullanılması önerilmemektedir. Ancak d-dimer düzeylerinin pıhtı yüküyle ya da daha proksimal yerleşimli emboliler ile ilişkili olabileceğini öne süren yayınlar mevcuttur. Prognoz tayininde de d-dimer seviyelerinin prognozla ilişkili olabileceğini gösteren yayınların yanında aksini iddia eden yayınlar da mevcuttur(115, 116).

Biz çalışmamızda hem yüksek riskli grupta hem de mortal seyreden grupta d-dimer seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptadık (**p=0,008**), (**p=0,031**). Aynı zamanda çalışmamızda d-dimer için eşik değeri 2 belirlendiğinde mortalite yaklaşık %2 iken; eşik değeri 20 olarak seçildiğinde mortalite yaklaşık %30 saptanmıştır. Bu durum yüksek riskli ve mortal seyreden hastaların komorbid durumlarının fazlalığına bağlı olabileceği gibi, gerçekten yüksek d-dimer seviyeleri mortalite ile ilişkili olabilir.

Troponin PTE risk değerlendirmesinde kullanılan bir belirteçtir ve PTE'de 30 günlük sağlık kalımı öngörmede kullanılabileceğini gösteren birçok yayın mevcuttur(117, 118). Ancak bizim çalışmamızda yüksek risk grubunda troponin seviyeleri daha yüksek saptansa da istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Yine mortal seyreden grupta anlamlı derecede troponin yüksekliği saptanmamıştır. Bu bulgu troponin seyrinin izlenmesinin daha önemli olabileceğini düşündürmektedir. BNP de yine troponin gibi risk değerlendirmesinde kullanılan ve mortalite üzerine etkileri olabileceği birçok çalışmayla gösterilmiş bir parametredir(119). Abul ve ark. yaptığı bir çalışmada ise BNP> 1000 pg/mL olan hastalarda mortalite %41,2 saptanırken, BNP< 500 pg/mL saptanan hastalarda mortalite %5,9 bulunmuştur(112). Çalışmamızda BNP değerlerinin yüksek risk grubunda ve mortal seyreden grupta daha yüksek seyretme eğilimi gösterdiğini ancak aradaki farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığını belirledik.

CRP karaciğerde sentezlenen ve inflamasyon, enfeksiyon gibi durumlarda yükselebilen bir akut faz reaktanıdır. Yapılan çalışmalarda yüksek CRP düzeylerinin ( $\geq 150$  mg/mL) PTE gelişiminin güçlü öngörücülerinden biri olduğu gösterilmiştir(120). Bizim çalışmamızda CRP yüksek risk grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (**p=0,036**). Mortal seyreden grupta da yine CRP değerleri ortanca 158 saptanmıştır ve diğer gruptan belirgin yüksektir. Ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Albumin negatif akut faz reaktanıdır ve özellikle renal patolojileri olan proteinürili hastalarda düşük albümin seviyelerinin trombotik olaylara yatkınlık yarattığı bilinmektedir(121). Yine renal yolla albümin ve antitrombotik proteinlerin kaybının hiperkoagülabiliyeye yatkınlık yarattığı bilinmektedir. Albumin ve VTE arasındaki ilişkiyi inceleyen prospektif bir kohort çalışmasında düşük albümin düzeylerinin güçlü bir VTE risk göstergesi olduğu gösterilmiştir(122). Çalışmamızda albümin düzeylerini yüksek riskli grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptadık (**p=0,031**). Mortal seyreden grupta ise albümin düzeyleri daha düşük saptandı ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Literatür ile uyumlu olarak düşük albümin düzeylerinin tromboembolik olay riskini artırdığını ancak mortalite üzerine bir etkisinin olmadığını düşünmekteyiz.

Ana pulmoner arter çapı (PAD) ortalama erkeklerde 29 mm, kadınlarda 27 mm olarak kabul edilmektedir. 33 mm üstündeki değerlerde ise pulmoner arteriyel hipertansiyon açısından değerlendirme önerilmektedir(123). Çalışmamızda PAD yüksek riskli grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (**p=0,024**). Mortal seyreden grupta ise PAD  $31,8 \text{ mm} \pm 4,6 \text{ mm}$  olarak saptandı. Bu değerler diğer gruba göre belirgin yüksek olsa da istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı görülmüştür. PTE hastalarında tomografi bulguları üzerine yapılan bir çalışmada PAD/AORT ve RVD/LVD incelenmiştir. Çalışma sonucunda bu parametrelerin yüksekliğinin YBÜ yatışı riskini artırdığı ancak mortalite üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir(124). Yine bir başka çalışmada ise RVD, LVD, RVD/LVD ve PAD ölçümlerinin PTE seyrine etkileri incelenmiştir. Çalışma sonucunda PAD için her 1mm artışın majör morbidite ihtimalini 1,08 kat artırdığı gösterilirken, RVD/LVD>1 olmasının majör morbidite veya mortalite ile ilişkisi saptanmamıştır(125). Ancak aksini gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur. Örnek vermek gerekirse Park ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada RVD/LVD>1 saptanan PTE hastalarında anlamlı oranda RV

hipokinezisi saptanmış ve bu hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur(126). Çalışmamızda PAD/AORT için yüksek ve düşük riskli gruplar arasında fark saptanmamıştır. Mortal seyreden grupta ise PAD/AORT oranı artma eğilimi göstermekle birlikte istatistiksel anlama ulaşmamıştır. RVD de yine yüksek riskli hastalarda ve mortal seyreden hastalarda artma eğilimi göstermiş ancak istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. RVD/LVD için ise yüksek riskli ve düşük riskli gruplar arasında fark saptanmamıştır. Mortal seyreden grupta RVD/LVD 0,87 saptanırken diğer grupta 0,8 olarak saptanarak istatistiksel anlama ulaşmıştır (**p=0,038**). Ancak bu anlamlılık regresyon analizlerinde gösterilememiştir.



## 6.SONUÇ

Çalışmamızda PTE hastalarında bir aylık mortaliteyi N/L'nin , sPESI ve d-dimer düzeyine göre daha doğru gösterdiği, en iyi sonucun ise sPESI, d-dimer ve N/L kombinasyonu ile elde edildiği ve yalancı negatif sonuçlarda azalma olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak N/L ve d-dimer düzeylerinin, PTE seyrini ve mortaliteyi öngörmeye kullanılabileceği ve bu parametrelerin sPESI ile birlikte ele alındığında sPESI'nin doğruluğunu artırdığı gösterilmiştir.



## 7. REFERANSLAR

1. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *The Lancet*. 2012;379(9828):1835-46.
2. ARSEVEN O, BİNGÖL Z, ÇÖPLÜ L, EROL S, OĞUZÜLGEN İ, OKUMUŞ N, et al. TÜRK TORAKS DERNEĞİ PULMONER TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU. 2021.
3. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N engl j med*. 2014;370:1402-11.
4. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation*. 2011;124(24):2716-24.
5. Quezada CA, Bikdeli B, Villén T, Barrios D, Mercedes E, León F, et al. Accuracy and interobserver reliability of the simplified pulmonary embolism severity index versus the Hestia criteria for patients with pulmonary embolism. *Academic Emergency Medicine*. 2019;26(4):394-401.
6. Surov A, Akritidou M, Bach AG, Bailis N, Lerche M, Meyer HJ, et al. A new index for the prediction of 30-day mortality in patients with pulmonary embolism: the pulmonary embolism mortality score (PEMS). *Angiology*. 2021;72(8):787-93.
7. Becattini C, Agnelli G, Germini F, Vedovati MC. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2014;43(6):1678-90.
8. Vyas V, Goyal A. Acute pulmonary embolism. 2020.
9. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2020;41(4):543-603.
10. Lehnert P, Lange T, Møller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thrombosis and haemostasis*. 2018;118(03):539-46.
11. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596.
12. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Magnani JW, O'Donnell CJ. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thrombosis research*. 2016;145:27-33.
13. Willich SN, Chuang L-H, van Hout B, Gumbs P, Jimenez D, Kroep S, et al. Pulmonary embolism in Europe—Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work. *Thrombosis research*. 2018;170:181-91.
14. Anderson Jr FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23\_suppl\_1):I-9-I-16.
15. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *British journal of haematology*. 2008;143(2):180-90.
16. Dickson BC. Venous thrombosis: on the history of Virchow's triad. *University of Toronto Medical Journal*. 2004;81(3):166-71.
17. Akar N, Akar E, Misirlioğlu M, Avcu F, Yalçın A, Cin Ş. Search for genetic factors favoring thrombosis in Turkish population. *Thrombosis research*. 1998;92(2):79-82.

18. Atasay B, Arsan S, Günlemez A, Kemahli S, Akar N. Factor V Leiden and prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonates and adults: a study in a single center. *Pediatric hematology and oncology*. 2003;20(8):627-34.
19. Okumus G, Kiyani E, Arseven O, Tabak L, Diz-Kucukkaya R, Unlucerci Y, et al. Hereditary thrombophilic risk factors and venous thromboembolism in Istanbul, Turkey: the role in different clinical manifestations of venous thromboembolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2008;14(2):168-73.
20. Suchon P, Resseguier N, Ibrahim M, Robin A, Venton G, Barthelet M-C, et al. Common risk factors add to inherited thrombophilia to predict venous thromboembolism risk in families. *TH Open*. 2019;3(01):e28-e35.
21. Andrassy K, Oertel P, Mehls O, Kreusser W, Koderisch J, Ritz E. Thromboembolic complications and haemostasis in the nephrotic syndrome--is there a difference between children and adults? *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association European Dialysis and Transplant Association*. 1983;19:597-601.
22. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(7):e437-e45.
23. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *Jama*. 2005;293(6):715-22.
24. GORE JM, APPELBAUM JS, GREENE HL, DEXTER L, DALEN JE. Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. *Annals of Internal Medicine*. 1982;96(5):556-60.
25. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;100(10):3484-8.
26. Leclerc JR, Gent M, Hirsh J, Geerts WH, Ginsberg JS. The incidence of symptomatic venous thromboembolism after enoxaparin prophylaxis in lower extremity arthroplasty: a cohort study of 1,984 patients. *Chest*. 1998;114(2):115S-8S.
27. Merli GJ. Prophylaxis for deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the geriatric patient undergoing surgery. *Clinics in geriatric medicine*. 1990;6(3):531-42.
28. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23\_suppl\_1):I-4-I-8.
29. Mellor A, Soni N. Fat embolism. *Anaesthesia*. 2001;56(2):145-54.
30. Mirski MA, Lele AV, Fitzsimmons L, Toung TJ, Warltier DC. Diagnosis and treatment of vascular air embolism. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2007;106(1):164-77.
31. Beasley R, Heuser P, Raymond N. SIT (seated immobility thromboembolism) syndrome: a 21st century lifestyle hazard. *The New Zealand Medical Journal (Online)*. 2005;118(1212).
32. Salzman EW. Venous thrombosis made easy. *Mass Medical Soc*; 1986. p. 847-8.
33. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovascular research*. 2000;48(1):23-33.
34. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *The American journal of cardiology*. 1971;28(3):288-94.
35. ÖZYILMAZ E. Solunum Yetmezliği. *Cukurova Medical Journal*. 2014;39(3):428-42.
36. Rodger MA, CARRIER M, Jones GN, RASULI P, RAYMOND FO, DJUNAEDI H, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(6):2105-8.

37. Lankhaar J-W, Westerhof N, Faes TJ, Marques KM, Marcus JT, Postmus PE, et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2006;291(4):H1731-H7.
38. Kaptein F, Kroft L, Hammerschlag G, Ninaber M, Bauer M, Huisman M, et al. Pulmonary infarction in acute pulmonary embolism. *Thrombosis Research*. 2021;202:162-9.
39. Klok FA, Huisman MV. Management of incidental pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. 2017;49(6).
40. Laribi S, Keijzers G, Van Meer O, Klim S, Motiejunaite J, Kuan WS, et al. Epidemiology of patients presenting with dyspnea to emergency departments in Europe and the Asia-Pacific region. *European Journal of Emergency Medicine*. 2019;26(5):345-9.
41. Martínez-Sellés M, Bueno H, Sacristán A, Estévez Á, Ortiz J, Gallego L, et al. Chest pain in the emergency department: incidence, clinical characteristics, and risk stratification. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2008;61(9):953-9.
42. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(3):266-74.
43. Lefevre-Scelles A, Jeanmaire P, Freund Y, Joly L-M, Phillipon A-L, Roussel M. Investigation of pulmonary embolism in patients with chest pain in the emergency department: a retrospective multicenter study. *European Journal of Emergency Medicine*. 2020;27(5):357-61.
44. Freund Y, Chauvin A, Jimenez S, Philippon A-L, Curac S, Fémy F, et al. Effect of a diagnostic strategy using an elevated and age-adjusted D-dimer threshold on thromboembolic events in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326(21):2141-9.
45. Le Gal G, Testuz A, Righini M, Bounameaux H, Perrier A. Reproduction of chest pain by palpation: diagnostic accuracy in suspected pulmonary embolism. *Bmj*. 2005;330(7489):452-3.
46. Moser KM, Fedullo PF, Litlejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Jama*. 1994;271(3):223-5.
47. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thrombosis research*. 2010;125(6):518-22.
48. Islam M, Filopei J, Frank M, Ramesh N, Verzosa S, Ehrlich M, et al. Pulmonary infarction secondary to pulmonary embolism: An evolving paradigm. *Respirology*. 2018;23(9):866-72.
49. Piazza G, Goldhaber SZ. Management of submassive pulmonary embolism. *Circulation*. 2010;122(11):1124-9.
50. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(4):351-60.
51. Freund Y, Cohen-Aubart F, Bloom B. Acute Pulmonary Embolism: A Review. *JAMA*. 2022;328(13):1336-45.
52. Shen J-H, Chen H-L, Chen J-R, Xing J-L, Gu P, Zhu B-F. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016;41(3):482-92.
53. Penaloza A, Soulié C, Moumneh T, Delmez Q, Ghuysen A, El Kouri D, et al. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *The Lancet Haematology*. 2017;4(12):e615-e21.

54. Penalzoza A, Verschuren F, Meyer G, Quentin-Georget S, Soulie C, Thys F, et al. Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. *Annals of emergency medicine*. 2013;62(2):117-24. e2.
55. van Es N, van der Hulle T, van Es J, den Exter PL, Douma RA, Goekoop RJ, et al. Wells rule and D-dimer testing to rule out pulmonary embolism: a systematic review and individual-patient data meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2016;165(4):253-61.
56. 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;101(05):886-92.
57. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LF, van Bommel T, van Es J, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *The Lancet*. 2017;390(10091):289-97.
58. Kline J, Mitchell A, Kabrhel C, Richman P, Courtney D. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004;2(8):1247-55.
59. Moats T. Chest radiograph in pulmonary embolus. *The Journal of emergency medicine*. 1999;17(2):333-.
60. Waxman AD, Bajc M, Brown M, Fahey FH, Freeman LM, Haramati LB, et al. Appropriate use criteria for ventilation–perfusion imaging in pulmonary embolism: summary and excerpts. *Soc Nuclear Med*; 2017.
61. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154(5):1387-93.
62. 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):2753-9.
63. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, von der Recke P, Petersen CL, Kristoffersen US, et al. Comparison of V/Q SPECT and planar V/Q lung scintigraphy in diagnosing acute pulmonary embolism. *Nuclear medicine communications*. 2010;31(1):82-6.
64. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part II: risk stratification, treatment, and prevention. *Circulation*. 2003;108(23):2834-8.
65. Weg JG, Froehlich JB. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Annals of internal medicine*. 1998;128(3):243.
66. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC medical imaging*. 2005;5(1):1-13.
67. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*. 2002;90(5):507-11.
68. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M, et al. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(9):907-13.
69. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *The American journal of emergency medicine*. 2003;21(3):180-3.

70. Baz AA, Hamdy IM, Mohammed AS, Assal HH. Diagnostic validity of thoracic ultrasound in the assessment of pulmonary embolism. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2019;50(1):1-8.
71. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006;113(4):577-82.
72. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15 520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117(13):1711-6.
73. 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.
74. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107(20):2545-7.
75. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *Heart & Lung*. 2015;44(4):327-34.
76. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007;116(4):427-33.
77. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *European heart journal*. 2008;29(12):1569-77.
78. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Kaczynska A, Kucher N. Persistent NT-proBNP elevation in acute pulmonary embolism predicts early death. *Clinica chimica acta*. 2007;382(1-2):124-8.
79. Widimský J. Diagnostika a léčba akutní plicní embolie v roce 2010. *Vnitřní lékařství*. 2011;57(1):5-21.
80. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Archives of internal medicine*. 2010;170(15):1383-9.
81. Squizzato A, Donadini MP, Galli L, Dentali F, Aujesky D, Ageno W. Prognostic clinical prediction rules to identify a low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2012;10(7):1276-90.
82. Sam A, Sánchez D, Gómez V, Wagner C, Kopecna D, Zamarro C, et al. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *European respiratory journal*. 2011;37(4):762-6.
83. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part II: Management. *Experimental & Clinical Cardiology*. 2013;18(2):139.
84. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709-18.
85. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *Bmj*. 2011;342.
86. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing G-J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2021;160(6):e545-e608.
87. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Experimental & Clinical Cardiology*. 2013;18(2):129.

88. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 1986;315(18):1109-14.
89. Hirsh J. Heparin. *New England Journal of Medicine*. 1991;324(22):1565-74.
90. Findik S, Erkan ML, Selçuk MB, Albayrak S, Atici AG, Doru F. Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in the treatment of patients with acute pulmonary thromboembolism. *Respiration*. 2002;69(5):440-4.
91. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*. 2001;119(1):176S-93S.
92. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of internal medicine*. 2004;140(3):175-83.
93. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315-52.
94. Morris TA. New synthetic antithrombotic agents for venous thromboembolism: pentasaccharides, direct thrombin inhibitors, direct Xa inhibitors. *Clinics in chest medicine*. 2010;31(4):707-18.
95. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018.
96. Investigators EP. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *New England journal of medicine*. 2012;366(14):1287-97.
97. Investigators E. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(26):2499-510.
98. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.
99. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N engl j med*. 2013;369:799-808.
100. Investigators H-V. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406-15.
101. Members ATF, Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2008;29(18):2276-315.
102. Group BTSSoCCPEGD. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2003;58(6):470-83.
103. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clinics in chest medicine*. 2003;24(1):73-91.
104. Konstantinides S. Acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(26):2804-13.
105. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e419S-e96S.
106. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescore C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal*. 2015;36(10):605-14.

107. Zhang Z, Zhai Z-g, Liang L-r, Liu F-f, Yang Y-h, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*. 2014;133(3):357-63.
108. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco Jr FJ, Levy JR, Facchini FR, et al. Pulmonary embolism response to fragmentation, embolectomy, and catheter thrombolysis (PERFECT): initial results from a prospective multicenter registry. *Chest*. 2015;148(3):667-73.
109. He C, Von Segesser LK, Kappetein PA, Mestres CA, Smith JA, Choong CK. Acute pulmonary embolectomy. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2013;43(6):1087-95.
110. Group PS. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005;112(3):416-22.
111. Kayrak M, Erdoğan Hİ, Solak Y, Akıllı H, Gül EE, Yıldırım O, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute pulmonary embolism: a retrospective study. *Heart, Lung and Circulation*. 2014;23(1):56-62.
112. Abul Y, Karakurt S, Ozben B, Toprak A, Celikel T. C-reactive protein in acute pulmonary embolism. *Journal of Investigative Medicine*. 2011;59(1):8-14.
113. Bach AG, Taute B-M, Baasai N, Wienke A, Meyer HJ, Schramm D, et al. 30-day mortality in acute pulmonary embolism: prognostic value of clinical scores and anamnestic features. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148728.
114. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*. 2017;37(1):4-11.
115. Stein PD, Janjua M, Matta F, Alrifai A, Jaweesh F, Chughtai HL. Prognostic value of D-dimer in stable patients with pulmonary embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011;17(6):E183-E5.
116. Polo Friz H, Buzzini C, Orenti A, Punzi V, Molteni M, Primitz L, et al. Prognostic value of D-dimer in elderly patients with Pulmonary Embolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016;42(3):386-92.
117. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. 2000;102(2):211-7.
118. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Martí D, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009;136(4):974-82.
119. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(4):425-30.
120. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J thromb Haemost*. 2020;18(7):1559-61.
121. Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Næss IA, Lutsey PL, Brækkan SK, Veeger NJ, et al. Association of mild to moderate chronic kidney disease with venous thromboembolism: pooled analysis of five prospective general population cohorts. *Circulation*. 2012;126(16):1964-71.
122. Folsom AR, Lutsey PL, Heckbert SR, Cushman M. Serum albumin and risk of venous thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis*. 2010;104(07):100-4.
123. Edwards P, Bull R, Coulden R. CT measurement of main pulmonary artery diameter. *The British journal of radiology*. 1998;71(850):1018-20.

124. Araoz PA, Gotway MB, Trowbridge RL, Bailey RA, Auerbach AD, Reddy GP, et al. Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Journal of thoracic imaging*. 2003;18(4):207-16.
125. Lyhne MD, Schultz JG, MacMahon PJ, Haddad F, Kalra M, Tso DM-K, et al. Septal bowing and pulmonary artery diameter on computed tomography pulmonary angiography are associated with short-term outcomes in patients with acute pulmonary embolism. *Emergency Radiology*. 2019;26(6):623-30.
126. Park JR, Chang S-A, Jang SY, No HJ, Park S-J, Choi S-H, et al. Evaluation of right ventricular dysfunction and prediction of clinical outcomes in acute pulmonary embolism by chest computed tomography: comparisons with echocardiography. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2012;28(4):979-87.

