



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ YEDİKULE GÖĞÜS
HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**PULMONER EMBOLİ OLGULARINDA KLİNİK ÖZELLİKLER
VE NLR, PLR, PDW, MPV VE RDW'NİN MORTALİTE VE
KTEPH GELİŞİMİ ÜZERİNE PREDİKTİF ETKİLERİ**

Dr. Eminegül YAVUZSAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2022



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ YEDİKULE GÖĞÜS
HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**PULMONER EMBOLİ OLGULARINDA KLİNİK ÖZELLİKLER
VE NLR, PLR, PDW, MPV VE RDW'NİN MORTALİTE VE
KTEPH GELİŞİMİ ÜZERİNE PREDİKTİF ETKİLERİ**

Dr. Eminegül YAVUZSAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Zehra Dilek KANMAZ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2022

1. TEŞEKKÜR

Çalışkanlığı, titizliği, hoşgörülü yaklaşımıyla uzmanlık eğitimim süresince koşulsuz öğretme duygusunu her zaman hissettiren, bilgi ve becerilerinden faydalandığım kıymetli tez danışmanım Doç. Dr. Zehra Dilek Kanmaz'a,

İyi bir hekim olmanın ilk kuralı olan iyi bir insan olmanın en güzel örneğini gösteren, kliniğimizi sevgisi ve sıcaklığı ile çepeçevre saran, bilgilerinden ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Esin Tuncay ve Uzm. Dr. Firdevs Atabey'e, sevecen yaklaşımıyla uzmanlık eğitimime katkısı olan Doç. Dr. Gülfidan Aras'a, desteğini hissettirerek güç veren, deneyimlerinden ve bilgilerinden faydalandığım Doç. Dr. Fatma Tokgöz Akyıl'a,

Asistanlık sürecimde bilgi ve deneyimlerden yararlandığım sayın şeflerim Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya, Prof. Dr. Ayşe Filiz Arpaçag Koşar'a, Uzm. Dr. Murat Kıyık'a, Doç. Dr. Güngör Çamsarı'ya, Doç. Dr. Elif Yelda Niksarlıoğlu'na, Prof. Dr. Atilla Uysal'a, Prof. Dr. Birsen Pınar Yıldız'a, Doç. Dr. Mustafa Çörtük'e, Prof. Dr. Halit Çınarkaya'ya, Prof. Dr. Ekrem Cengiz Seyhan'a, Prof. Dr. M. Akif Özgül'e, Prof. Dr. Sibel Yurt'a, Doç. Dr. Gülşah Günlüoğlu'na, Doç. Dr. Cengiz Özdemir'e, Doç. Dr. Ayşe Bahadır'a, Doç. Dr. Seda Tural Önür'e, Prof. Dr. Füsün Şahin'e, Prof. Dr. Nedime Sinem Sökücü'ye, Doç. Dr. Hatice Kutbay Özçelik'e ve başhekimimiz Prof. Dr. Sedat Altın'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerini paylaşan, öncelikle kendi kliniğimde çalıştığım çok sevdiğim sayın Uzm. Dr. Esin Yentürk başta olmak üzere uyum içinde çalıştığım tüm uzmanlarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kıdemlim Uzm. Dr. Mehmet Emin Sezgin'e, aynı klinikte keyifle çalıştığım Dr. Amine Söylemez, Dr. Merve Bayrak'a ve bu süreci paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Koşulsuz sevgi ve fedakarlıklarıyla bu günlere gelmemi sağlayan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen çok kıymetli anne, babam ve canım kardeşlerime,

Varlıklarına şükrettiğim, mutluluk ve huzur kaynaklarım, hayatımı her an güzelleştiren ve kolaylaştıran, her zaman destekçim olan sevgili eşim ve canım kızıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Eminegül Yavuzsan
İstanbul 2022

İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiv
2. GİRİŞ VE AMAÇ	1
3. GENEL BİLGİLER	3
3.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
3.2. PTE SINIFLANDIRMA	4
3.3. RİSK FAKTÖRLERİ	6
3.3.1. Kazanılmış ve Kalıtsal Risk Faktörleri.....	6
3.3.2. COVID-19	8
3.4. PATOFİZYOLOJİ.....	8
3.5. KLİNİK	9
3.6. TANIDA KULLANILAN LABARATUAR TETKİKLERİ, RADYOLOJİK YÖNTEMLER VE KLİNİK SKORLAMALAR.....	10

3.6.1. Arter Kan Gazı.....	10
3.6.2. Troponin.....	10
3.6.3. Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayan Protein (H-FABP)	10
3.6.4. D-dimer	10
3.6.5. Beyin Natriüretik Faktör (BNP)	11
3.6.6. Elektrokardiyografi (EKG).....	12
3.6.7. PA Akciğer Grafi	12
3.6.8. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiografi (BTPA).....	12
3.6.9. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografisi.....	13
3.6.10. Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi	13
3.6.11. Transtrorastik Ekokardiyografi (TTE).....	14
3.6.12. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR) ve Platelet Lenfosit Oranı (PLR)	14
3.6.13. Ortalama trombosit Hacmi (MPV), Plateletkrit (PCT), Platelet Dağılım Genişliği (PDW)	15
3.6.14. Eritrosit dağılım genişliği (RDW)	15
3.6.15. Pulmoner Emboli Tanısında Klinik Olasılık Değerlendirmesi.....	16
3.7. PULMONER TROMBOEMBOLİDE MORTALİTE RİSKİ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	17
3.8. KLİNİK AĞIRLIĞA GÖRE TEDAVİ STRATEJİSİ.....	18
3.8.1. Antikoagülan Tedavi.....	19

3.9. KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON (KTEPH)	
.....	20
3.9.1. KTEPH Tanı Algoritması	20
3.9.2. KTEPH’de Görüntüleme	22
3.9.3. KTEPH’de Tedavi	23
4. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4.1. HASTA SEÇİM SÜRECİ	24
4.2. HASTA VERİLERİ.....	24
4.3. HASTA GRUPLARI.....	26
4.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	26
4. BULGULAR	28
4.1. HASTA VERİLERİ.....	28
4.2. MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	32
4.3. KLİNİK PARAMETRELERİN sPESI SKORUNA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI VE KORELASYONU	52
4.4. KTEPH GELİŞMESİNDE ETKİLİ OLABİLECEK FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ	55
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR	71
7. KAYNAKLAR	72

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKG: Arteriyel kan gazı

AUC: Eğri altı alan

BNP: Beyin natriüretik faktör

BT: Bilgisayarlı tomografi

BTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiografi

CI: Güvenlik aralığı

CRP: C reaktif protein

DM: Diabetes Mellitus

DVT: Derin ven trombüsü

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

GFR: Glomerüler filtrasyon oranı

HT: Hipertansiyon

İV: İntravenöz

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

KUSG: Kompresyon ultrasonografisi

LDH: Laktat dehidrogenaz

MCV: Ortalama hücresel hacim

MPV: Ortalama platelet hacmi

NLR: Nötrofil Lenfosit oranı

oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı

PCT: Plateletkrit

PDW: Platelet dağılım genişliği

PEEP: Ekspiryum sonu pozitif basınç

PESI: Pulmoner emboli şiddet indeksi

PH: Pulmoner hipertansiyon

PLR: Platelet Lenfosit oranı

PTE: Pulmoner tromboemboli

PVR: Pulmoner vasküler direnç

RDW-CV: Eritrosit dağılım genişliği – Varyasyon katsayısı

RV: Sağ ventrikül

sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

sPESI: Basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi

SVO: Serebrovasküler olay

TEE: Transözofageal ekokardiyografi

TTE: Transtorasik ekokardiyografi

V/Q: Ventilasyon/Perfüzyon

VTE: Venöz tromboembolizm

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kazanılmış risk faktörleri

Tablo 2. Kalıtsal trombofililer

Tablo 3. COVID-19 mevcudiyetinde tromboz riskini arttıran faktörler

Tablo 4. Wells skorlaması

Tablo 5. Modifiye Geneva skorlaması

Tablo 6. Hemodinamik instabilite klinik tanımlamaları

Tablo 7. Orjinal veya basitleştirilmiş PTE şiddet indeksi

Tablo 8. Antikoagülan tedavi

Tablo 9. KTEPH klinik ve genetik risk faktörleri

Tablo 10. KTEPH tanı anında ve takipleri sırasındaki risk faktörleri

Tablo 11. Hastaların klinik özellikleri

Tablo 12. Hastaların kan grupları dağılımı ve pulmoner emboli risk faktörleri

Tablo 13. Hastaların radyolojik bulguları

Tablo 14. PTE sonrası 6 ay içerisinde ölen ve yaşayan hasta gruplarında klinik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 15. PTE sonrası 6 ay içerisinde ölen ve yaşayan hasta gruplarında radyolojik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 16. PTE sonrası 6 ay içerisinde ölen ve yaşayan hasta gruplarında risk faktörleri ve skorlama sistemlerinin karşılaştırılması

Tablo 17. PTE sonrası 6 ay içerisinde ölen ve yaşayan hasta gruplarında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 18. Pulmoner emboli tanısı sonrası bir ay içerisinde ölen ve yaşayan hasta gruplarında klinik ve radyolojik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 19. Pulmoner emboli tanısı sonrası bir ay içerisinde ölen ve yaşayan hasta gruplarında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 20. Pulmoner emboli sonrası 1-3 ay arasında ölen ve yaşayan hasta gruplarında klinik ve radyolojik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 21. Pulmoner emboli tanısı sonrası 1-3 ay arasında ölen ve yaşayan hasta gruplarında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 22. Pulmoner emboli tanısı sonrası 3-6 ay arasında ölen ve yaşayan hasta gruplarında klinik ve radyolojik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 23. Pulmoner emboli tanısı sonrası 3-6 ay arasında ölen ve yaşayan hasta gruplarında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 24. Altı aylık mortalite açısından risk faktörlerinin belirlenmesi

Tablo 25. sPESI risk gruplarına göre hastaların karşılaştırılması

Tablo 26. sPESI skorunun çeşitli parametrelerle korelasyonu

Tablo 27. KTEPH gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında klinik ve radyolojik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 28. KTEPH gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Koagülasyon ve fibrinoliz dengesi

Şekil 2. Pulmoner tromboemboli tanısı sonrası 6 ay içerisinde mortalite gelişmesi üzerine yaş ve nötrofil/lenfosit oranı parametrelerinin ROC analizi grafiği.

Şekil 3. KTEPH gelişmesi açısından ekokardiyografik sPAB düzeyinin ROC analiz grafiği.



ÖZET

Amaç: Akut pulmoner tromboemboli (PTE) sıklıkla yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan kritik bir hastalıktır. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), çözülmemiş tromboembolik hastalıktan kaynaklanan pulmoner arter obstrüksiyonu nedeniyle pulmoner hipertansiyonun meydana geldiği bir hastalıktır. Çalışmamızda akut PTE’de mortalite ve KTEPH gelişimi üzerine serum inflamatuvar belirteçlerinin ve diğer klinik parametrelerin prediktif etkilerinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2014-Haziran 2020 tarihleri arasında hastanemize başvuran akut PTE tanısı koyulan 375 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların başvuru esnasındaki demografik verileri, ek hastalıkları, PTE risk faktörleri, radyolojik görüntüleme ve ekokardiyografi (EKO) bulguları, vital bulguları ve laboratuvar sonuçları taranarak kaydedildi. Altı ay içerisinde mortalite gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hasta gruplarının verileri karşılaştırıldı. Ayrıca mortaliteyi etkileyen faktörler, 1. ay, 1-3 ay arası ve 3-6 ay arasında mortalite gerçekleşen hasta grupları arasında karşılaştırma yapılarak da incelendi. Altı ay içerisinde gerçekleşen toplam mortaliteyi etkileyen bağımsız prediktif faktörlerin belirlenmesi için lojistik regresyon uygulandı. Ayrıca KTEPH tanısı alan ve almayan hastaların verileri de gruplararası karşılaştırmaya yapılarak incelendi.

Bulgular: Mortalite açısından değerlendirildiğinde, PTE sonrası 6 ay içinde 52 (%13,9) hastada ölüm gerçekleşti. Bu hastaların klinik parametreleri mortalite gerçekleşmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında daha ileri yaşta oldukları, troponin yüksekliğinin ve eşlik eden kanser varlığının daha yüksek oranda olduğu tespit edildi. EKO bulguları değerlendirildiğinde ise sistolik pulmoner arteryel basınç ortalamaları (sPAB), sağ boşlukta genişleme ve triküspit yetmezliği oranlarının ölen hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek, ejektıl fraksiyon ortalamalarının da daha düşük olduğu tespit edildi. Ayrıca PTE şiddet indeksleri olan sPESI ve PESI skorlarının ölen hasta grubunda belirgin daha yüksek olduğu saptandı. Laboratuvar sonuçları açısından değerlendirildiğinde nötrofil, RDW, PLR, NLR, troponin ve CRP düzeyleri ölen hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksek; hemoglobın, lenfosit, eozinofil düzeyleri ise

daha düşük seviyelerde saptandı. Altı aylık mortalite üzerinde etkili bağımsız prediktörler olarak çalışmamızda ileri yaş, troponin yüksekliği, eşlik eden kanser varlığı ve NLR oranı anlamlı bulundu. KTEPH gelişimi açısından hasta grupları karşılaştırıldığında ise incelenen tüm klinik ve laboratuvar bulgularından yalnızca başvuru esnasındaki sPAB ortalamalarının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç: Akut PTE ile başvuru esnasında hastalarda ileri yaş, eşlik eden kanser varlığı, yüksek troponin ve NLR 6 ay içerisinde mortalite gerçekleşmesi üzerinde etkili faktörlerdir. Ayrıca KTEPH gelişen hastalarda PTE ile başvuru esnaslarında dahi sPAB ortalamaları yüksek izlenmektedir. Bu faktörlerin mevcut olduğu hastalar mortalite ve KTEPH gelişimi açısından daha yakın takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: pulmoner emboli, mortalite, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, risk faktörleri, inflamasyon, nötrofil/lenfosit oranı

ABSTRACT

Aim: Acute pulmonary thromboembolism (PTE) is a critical disease that often causes high mortality and morbidity. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a disease in which pulmonary hypertension occurs due to pulmonary artery obstruction resulting from unresolved thromboembolic disease. In our study, we aimed to investigate whether serum inflammatory markers and other clinical parameters have predictive effects on mortality and CTEPH development in acute PTE.

Materials and Methods: 375 patients diagnosed with acute PTE admitted to our hospital between January 2014 and June 2020 were included in the study. Demographic datas, comorbidities, PTE risk factors, radiological imaging and echocardiography (ECHO) findings, vital signs and laboratory results of the patients at the time of admission were recorded. In the mortality assessment, the data of the patient groups with and without mortality within six months were compared. In addition, the effective factors between the patient groups with mortality between 1 month, 1-3 months and 3-6 months were examined by making intergroup comparisons. Logistic regression was applied to identify independent predictive factors for total mortality within six months. In addition, the data of patients with and without CTEPH were also compared between groups.

Results: When evaluated in terms of mortality, death occurred in 52 (13.9%) patients within 6 months after PTE. When the clinical parameters of these patients were compared with the other patient group, it was determined that they were older, had a higher rate of troponin elevation and accompanying cancer. In ECHO findings, mean systolic pulmonary arterial pressure (sPAP), right space enlargement and tricuspid regurgitation rates were found to be significantly higher in the deceased patient group, and the mean ejectile fraction was found to be lower. In addition, sPESI and PESI scores, which are PTE severity indexes, were found to be significantly higher in the deceased patient group. When evaluated in terms of laboratory results, neutrophil, RDW, PLR, NLR, troponin and CRP levels were significantly higher in the deceased patient group; hemoglobin, lymphocyte, eosinophil were found at lower levels. In our

study, advanced age, higher troponin levels, presence of concomitant cancer and NLR rate were found to be significant as independent predictors of 6-month mortality. When the patient groups were compared in terms of the development of CTEPH, it was found that only the mean sPAB of the patients at the time of admission was statistically higher from all the clinical and laboratory findings examined.

Conclusion: Advanced age, presence of concomitant cancer, higher troponin and NLR rates at the time of admission with acute PTE are factors that affect mortality within 6 months. In addition, in patients who develop CTEPH, the mean sPAB is observed to be high even at the time of presentation with PTE. Patients with these factors should be followed more closely in terms of mortality and development of CTEPH.

Keywords: pulmonary embolism, mortality, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, risk factors, inflammation, neutrophil/lymphocyte ratio

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pulmoner tromboemboli (PTE), sıklıkla derin ven sisteminden kaynaklı trombüsün pulmoner arter ve/veya dallarına yerleşmesiyle mekanik obstruksiyona neden olan, sık görülen ancak tanısı atlanabilen, gelişmiş tedavi seçeneklerine rağmen yüksek ölüm oranları olan ciddi bir hastalıktır (1). Özellikle kadınlarda artan yaşla birlikte insidansı artar. PTE insidansı 75 yaşından sonra 100.000'de 500'den fazladır (2).

Avrupa'da her yıl PE ye bağlı yaklaşık 300.000 ölüm görülmektedir. PTE, dünya genelinde kardiyovasküler ölümlerin üçüncü en yaygın nedenidir. Akut PTE sonrası mortalite oranları ilk 3 ay içinde daha fazladır. Mortalite ve morbidite oranlarını en aza indirmek için uygun tedavi en erken dönemde başlanmalıdır (3). Hastane içi ve 30 günlük mortalite hastalığın ciddiyetine bağlı olarak son çalışmalarda %6-18 oranında bulunmuştur (4). PTE li hastaların uzun dönem mortalitesiyle ilişkili sınırlı veri olmakla birlikte %12-19 arasında olduğu bildirilmiştir (5).

Akut PTE li hastaların prognostik değerlendirmesi, doğru klinik yönetimi sürdürmek için önemlidir. Hemodinamik instabilite olan hastalarda mortalite riskinin yüksek olduğu bilinmesine rağmen normotansif, hemodinamisi stabil hastalarda kısa vadeli prognoz değerlendirilmesi daha zordur (6). Prognostik risk değerlendirmesi, görüntüleme testlerine ve optimal olmayan laboratuvar belirteçlerine dayalıdır (7). Yüksek ölüm riski olan hastalar için prognostik belirteçlerin belirlenmesi bu hastaların takibinin daha yakından yapılması ve ölümlerin engellenmesi açısından çok önemlidir (4).

PTE prognozunda inflamasyon ve trombosit aktivasyonu önemli rol oynamaktadır. Platelet/lenfosit oranı (PLR), nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve platelet /ortalama trombosit hacmi (PLT/MPV) sistemik inflamasyonu yansıtan yeni inflamatuvar belirteçlerdir. Yüksek PLR ve NLR kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (8). MPV ise inflamatuvar duruma göre negatif veya pozitif bir akut faz reaktanı olarak hareket eder. Yüksek MPV seviyeleri, dolaşımdaki büyük trombositlerin varlığı nedeniyle yüksek dereceli inflamasyon ile ilişkilidir. İnflamasyonun derecesi arttıkça

MPV, büyük trombositlerin inflamatuvar bölgenin vasküler segmentlerinde tüketilmesi, sekestrasyonu nedeniyle düşebilir (9). RDW, protrombotik durumun klinik bir göstergesi olan hematolojik parametredir (10). Bu parametreler tam kan sayımının bir parçası olarak kolayca, güvenli ve ucuz bir şekilde ölçülebilir.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), çözülmemiş tromboembolik hastalıktan kaynaklanan pulmoner arter obstrüksiyonu nedeniyle pulmoner hipertansiyonun (PH) meydana geldiği bir hastalıktır (11). Ancak, akut PE'li bazı hastalarda neden KTEPH gelişirken diğerlerinde görülmediği bilinmemektedir (12). Grup IV pulmoner hipertansiyon nedenlerinden olan KTEPH tüm pulmoner hipertansiyon nedenlerinden farklı olarak cerrahi ile kür sağlanabilecek tek hastalık olması nedeniyle önemlidir. KTEPH' in gerçek insidansı bilinmemekle birlikte akut PTE sonrası sağ kalanlar arasında yüzde 1 ile 5 arasında olduğu tahmin edilmektedir (13). KTEPH teşhisi tecrübeli merkezlerde bile semptomların başlamasından sonraki ortalama 14 ayda konulmaktadır (14). Akut pulmoner emboli olan hastalarda KTEPH için birkaç risk faktörü belirtilmiş olmasına rağmen, hiçbirisi akut tromboembolik epizod sonrasında KTEPH için rutin sürveyansı savunacak kadar tutarlı veya güçlü değildir (13,15,16). Bu nedenle, akut PTE sonrası hastalarda KTEPH için olası risk faktörlerini ve/veya öngörücüleri belirlemek KTEPH morbidite ve mortalitesini azaltmak amacıyla önemlidir.

Biz de çalışmamızda akut PTE'de mortalite ve KTEPH gelişimi üzerinde inflamatuvar belirteçlerin prediktif değerinin olup olmadığını ve bunun yanında hangi klinik faktörlerin etkili olduğunu araştırmayı amaçladık.

3. GENEL BİLGİLER

Venöz tromboembolizm'in (VTE) ölüm nedeni olarak tanımlanması, sıklıkla asemptomatik olması, yanlış tanı konulma olasılığının fazla olması ve postmortem muayenelerin az olması nedeniyle beklenenden azdır. 6 Avrupa ülkesinde (İngiltere, İsveç, Fransa, Almanya, İtalya, İspanya) yapılan çalışmada 2004 yılında VTE nedeniyle 374.000 ölüm saptanmış. Hastaların sadece %7 'sine ölüm öncesi tanı konulabilmiştir (17).

VTE olaylarının yıllık sayısının ayrıntılı tahminlerini elde etmek zordur. VTE genellikle klinik olarak sessizdir ve çoğu durumda hastalığın ilk belirtisi ani ölümcül bir PTE'dir. Yıllar içinde PTE'nin ölüm öncesi tanısındaki artışlara rağmen, otopside tespit edilen PE vakalarının yarısından azına ölüm öncesi tanı konmaktadır (18).

Akut pulmoner tromboemboli, bir veya daha fazla pulmoner arterin tıkanmasıyla karakterize asemptomatik olabileceği gibi ölümle sonuçlanabilen yaygın olarak görülen bir hastalıktır (19). Pulmoner arter ve dalları en sık trombüsle tıkanır ancak hava, yağ, tümör, amniyon sıvısı, parazitler de emboli nedeni olabilir. Virchow tarafından trombüs oluşum mekanizmaları endotel hasarı, hiperkoagulabilite, venöz staz olarak tanımlanmıştır (20). Erken tedavi ile önlenabilen yüksek mortalite ve morbidite nedeni olan pulmoner embolinin zamanında teşhisi çok önemlidir. Tedavi edilmeyen pulmoner emboli hastalarının %30'u ölerken, zamanında tedavi ile bu oran %8'e düşer (21).

Pulmoner tromboemboliye (PTE) neden olan trombüs sıklıkla alt ekstremitte venleri kaynaklıdır (22). Derin venlerden kopan trombüs sistemik venöz sistemde dolaşp sağ ventriküle oradan da pulmoner vasküler yapılara ulaşır. Popliteal, femoral veya iliak venleri içeren DVT ye proksimal; calf venlerini içeren DVT ye ise distal DVT denir (23). Alt ekstremitede venlerinde oluşan trombüslere derin ven trombozu(DVT), DVT'ye PTE eşlik ediyorsa venöz tromboemboli (VTE) denir (24).

Proksimal DVT; Ciddi ve kronik hastalıklarla (kanser, konjestif kalp yetmezliği, respiratuar yetmezlik) birlikteedir. Mortalite oranı yüksek olup PTE vakalarının %90 ında emboli kaynağıdır.

Distal DVT; Geçici risk faktörleriyle (immobilizasyon, seyahat, yakın zamanda cerrahi uygulanması) birliktedir. Mortalite oranı düşüktür.

Üst ekstremitte DVT'si de PTE olasılığını artırır. Tüm üst ekstremitte DVT'lerinin yaklaşık yarısı kalıcı bir katater ile ilişkilidir ve periferik olarak yerleştirilen santral kataterler en yüksek riski taşır (25,26).

3.1. EPİDEMİYOLOJİ

Yıllık VTE ortalama insidansı 23-260/100.000, PE yıllık insidansı ise 39-115/100.00 dir. VTE riski her dekad artışında 1.8 - 2.8 oranında artış göstermektedir (27,28). Yıllık pulmoner emboli insidansı 1000 kişide 1'dir. 40-49 yaş arası 1000 kişide 1.4, 80 yaş ve üzeri 1000 kişide 11.3 olmak üzere yaşla birlikte belirgin şekilde artar (29,30). Yaş gruplarına göre değişiklik görülse de genel olarak erkeklerde venöz tromboembolizm insidansı kadınlardan biraz daha yüksektir (31). 45 yaşın altındaki veya 80 yaşın üzerindeki kadınlarda venöz tromboembolizm insidansı erkeklerden daha yüksektir. Yaş ve cinsiyetle görülen fark, muhtemelen genç yaşta östrojen ve hamilelikle ilgili risk faktörleri ve kadınların daha uzun yaşam beklentisi ile ilişkilidir (32). Kayıt çalışmalarından elde edilen veriler, kadınlarda hastane içi ve 30 günlük pulmoner emboli ile ilişkili mortalitenin daha yüksek olduğunu göstermiştir (33).

Akut pulmoner emboli bazen diğer hastalıklarla ayrımı güç, çeşitli klinik bulgularla ortaya çıkan, şüphelenildiğinde morbidite ve mortaliteyi azaltmak için hızlı tanı ve tedavi gerektiren venöz tromboembolizm tipidir.

3.2. PTE SINIFLANDIRMA

-PTE gelişim zamanına göre;

1. Akut: Pulmoner damarların tıkanmasıyla aniden ortaya çıkan semptom ve klinik bulgular
2. Subakut: Günler veya haftalar sonra ortaya çıkan
3. Kronik: Yıllar sonra pulmoner hipertansiyon bulguları gelişen hastalar (KTEPH, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon) (11)

-Hemodinamik stabiliteye göre;

1. Yüksek riskli (masif): Hemodinamik olarak instabiliteye neden oluyorsa
2. Orta riskli (submasif): Hemodinamik olarak stabil ancak sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları eşlik ediyorsa
3. Düşük riskli(nonmasif): Hemodinamik olarak stabil ve sağ ventrikül disfonksiyonu yoksa

PTE nedeniyle kardiyovasküler kollaps sonucu hipotansiyonun ortaya çıkması PE kaynaklı hemodinamik instabilite olarak adlandırılır. Hipotansiyon, sistolik kan basıncının <90 mmHg olması veya sistolik kan basıncının >15 dakika süreyle başlangıca göre ≥ 40 mmHg düşmesi veya vazopressör veya inotropik destek gerektiren ve sepsis, aritmi, akut miyokardiyal iskemi veya enfarktüs ve hipovolemiden kaynaklanan sol ventrikül disfonksiyonu gibi başka nedenlerle açıklanamayan hipotansiyon olarak tanımlanır.

-Anatomik lokalizasyona göre;

1. Saddle (eyer tipi): PTE'li hastaların %3-6 sını oluşturan pulmoner arter bifurkasyonuna oturan, her iki ana pulmoner artere uzanım gösteren PTE tipidir. Hemodinamik instabilite ve ölüm riskinin artışıyla ilişkilendirilmiştir.
2. Lober
3. Segmental
4. Subsegmental

Sağ ve sol pulmoner arterler her biri 2 lobe dala ve ardından segmental ve subsegmental dallara ayrılır. Segmental ve subsegmental pulmoner arterler genellikle segmental ve subsegmental bronşlara paraleldir ve besledikleri bronkopulmoner segmentlere göre isimlendirilirler (34).

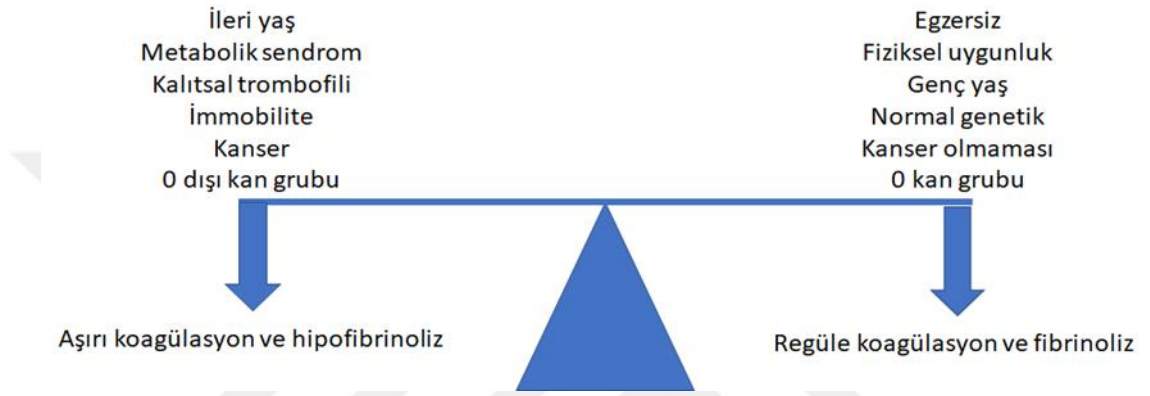
-Semptom olup olmamasına göre

- Asemptomatik PTE, semptomsuz bir hastada başka bir nedenle yapılan kontrastlı bilgisayarlı tomografide tesadüfen PTE bulunması anlamına gelir.

3.3. RİSK FAKTÖRLERİ

3.3.1. Kazanılmış ve Kalıtsal Risk Faktörleri

Hiperkoagulabiliteye neden olan bazı genetik risk etkenleri ve endotel hasarı, staz oluşumuna neden olan kazanılmış risk faktörleri PTE' ye neden olabilirler (Şekil 1).



Şekil 1. Koagülasyon ve fibrinoliz dengesi

Majör travma, özellikle abdominal ve pelvik cerrahi işlemler, alt ekstremitelerdeki kırıklar, eklem protez cerrahileri ve omurilik yaralanmaları PTE ye neden olan yüksek risk nedenleridir (35). Sedanter yaşam, immobilizasyon, ekstremitelerin hareketsiz kalmasına neden olan durumlar staz meydana getirerek PTE oluşumuna neden olabilen önemli risk faktörleri arasındadır. PTE riski kanser türlerine göre değişmektedir. PTE riski en fazla olan kanserler hematolojik maligniteler, akciğer, beyin ve pankreas kanseri ve gastrointestinal sistem kaynaklı kanserlerdir (36).

Tümör tipine ek olarak tümörün yeri ve evresi hastanın komorbiditeleri ve kanser tedavisiyle birlikte VTE riskini belirler (33,37). Tümör hücreleri trombin oluşumunu indükleyen prokoagulan aktiviteye neden olabilir; böylelikle tümöral olmayan dokular da prokoagulan aktivite gösterebilirler. Bazı tümörler büyük damarlara bası yaparak veya direkt damar invazyonuyla VTE ye neden olabilirler. Renal hücreli karsinomlar %5-9 oranında vena cava inferioru infiltre ederek VTE ye neden olurlar (38). Hepatosellüler karsinomlar hepatik vene bası veya invazyon yoluyla, geniş mediastinal tümörler ve aksiller lenfadenopatiler üst ekstremiteler

venlerine bası yaparak tromboza neden olabilirler (39). 43808 kanser cerrahisi yapılmış geniş çaplı bir çalışmada en yüksek VTE riski özofajektomide bulunmuş ardından sırasıyla sistektomi, pankreatektomi, gastrektomi, kolektomi, akciğer kanseri cerrahisi ve histerektomi izlemiştir (40).

Tromboemboli olasılığı gebelikte yaklaşık beş kat artar. Özellikle 35 yaşın üzerindeki gebelerde, gebeliğin son aylarında, doğum sonrası erken dönemde, gebelik seyrinde preeklampsii gelişenlerde, doğum eylemi sezaryen ile gerçekleşenlerde ve çoğul gebeliklerde risk daha da artar (41). PTE oluşumuna neden olabilecek kazanılmış risk faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kazanılmış risk faktörleri

MAJOR RİSK FAKTÖRLERİ (10 katdan fazla risk artışı)	ORTA RİSK FAKTÖRÜ (2-9 kat risk artışı)	DÜŞÜK RİSK FAKTÖRLERİ (2 katdan az risk artışı)
-Alt ekstremité kırıkları -Geçirilmiş VTE -Kalça veya diz protezi -Major travma -Spinal kord hasarı -Son 3 ayda atriyal fibrilasyon/flutter veya kalp yetmezliği nedeni ile hastane yatışı -Son 3 ay içinde MI öyküsü	-Trombofili -Otoimmün hastalıklar -Kan transfüzyonu -İV veya santral katater -Kemoterapi -KKY veya solunum yetersizliği -Kanser(metastaz varsa risk daha da artar) -Paralitik inme -İnflamatuvar barsak hastalığı -Artroskopik diz cerrahisi -Hormon replasman tedavisi -In vitro fertilizasyon -Superfisiyal ven trombozu -Eritropoez uyarıcı ajanlar -Enfeksiyon (özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, HIV, COVID 19)	-Diabetes mellitus -Arteriyel hipertansiyon -Uzun süreli hareketsiz oturmak (uçak veya araba yolculuğu) -3 günden uzun yatak istirahati -İleri yaş -Obezite -Gebelik -Variköz venler -Venöz kataterler -Laparoskopik cerrahi(kolesistektomi)

Genetik faktörler de PTE riskinde artışa neden olmaktadır (Tablo 2). Tromboza eğilim oluşturan en sık görülen kalıtsal trombofililer Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu, protrombin G 21210A mutasyonudur (41).

Tablo 2. Kalıtsal trombofililer

» Faktör V Leiden mutasyonu (En sık görülen)
» Protrombin G20210A mutasyonu
» Antifosfolipid antikor varlığı
» Protein C ve S eksikliği
» Antitrombin III ekikliği
» Faktör VIII, IX artışı
» Faktör VII eksikliği
» Konjenital disfibrojenemi
» Plazminojen eksikliği

3.3.2. COVID-19

SARS-CoV-2 virusun neden olduğu COVID-19 da virusun endotel hücrelerine direkt invazyonu veya hücre hasarlanması yaptığı tespit edilmiştir (42). Ağır hastalık süreci geçiren hastalarda immobilizasyon kan akışında staza neden olur ve bu hastalarda dolaşımdaki protrombotik faktörlerde birtakım değişiklikler gösterir. Faktör VIII ve fibrinojen düzeyi artar, mikropartiküler protrombotik faktörler dolaşıma katılır, hiperviskosite görülür (43,44).

COVID 19 hastalığı nedeniyle yoğun bakımda takibi yapılan hastalarda diğer sebeplerle yoğun bakıma yatan hastalara göre belirgin olarak tromboz riski artmış bulunmuştur (45) (Tablo 3).

Tablo 3. COVID-19 mevcudiyetinde tromboz riskini arttıran faktörler

HASTA İLE İLİŞKİLİ	PNÖMONİ İLE İLİŞKİLİ	SARS-CoV-2 İLE İLİŞKİLİ
Yaş Erkek cinsiyet Hipertansiyon Kardiyovasküler morbidite immobilizasyon	Yoğun bakım ünitesinde takip Santral ven katateri Endotel hasarı ve FVII/VWF artışı Hipoksi ile indüklenen faktör	Anjiyotensin artışı Sitokin artışı Doku faktörü artışı PAI-I artışı

Miesbach W et al. Clinical and applied thrombosis/hemostasis.2020;26:1-7 (46)

3.4. PATOFİZYOLOJİ

Pulmoner emboli tipik olarak birden fazladır, alt loblar üst loblardan daha sık tutulur ve bilateral akciğer tutulumu daha sıktır (47). Hastaların yaklaşık yüzde

10'unda, küçük trombus distalde segmental ve subsegmental damarlara yerleşir ve pulmoner enfarktüse neden olur. Bu hastalarda, akciğerde ve komşu visseral ve parietal plevrada yoğun bir inflamatuvar yanıtla bağlı olduğu varsayılan, plöritik göğüs ağrısı ve hemoptizi olma olasılığı daha yüksektir (48).

PTE nedenli bozulmuş gaz değişimi, ventilasyon/perfüzyon oranını değiştiren vasküler yatağın mekanik ve fonksiyonel obstrüksiyonundan ve ayrıca fonksiyonel intrapulmoner şant ile sonuçlanan sürfaktan disfonksiyonu ve atelektazi ile sonuçlanan inflamasyondan kaynaklanır. Her iki mekanizma da hipoksemiye neden olur (49). PTE kaynaklı hipotansiyon, azalmış kardiyak output ve kalp debisine bağlıdır. PTE'li hastalarda, vasküler yatağın trombus ile obstrüksiyonu pulmoner arteriyel sistemde hipoksik vazokonstriksiyona neden olur böylelikle pulmoner vasküler direnç (PVR) artar. Artan PVR, sırasıyla, sağ ventrikül pompa fonksiyonunun bozulmasına, sağ ventrikül genişlemesine ve intraventriküler septumun düzleşmesine veya sol ventriküle doğru eğilmesine neden olur (50). Pulmoner vasküler yatağın obstrüksiyonu yüzde 75'e yaklaştığında, yeterli pulmoner arter akışını korumak için sağ ventrikül 50 mmHg'yi aşan bir sistolik basınç oluşturmalıdır (51).

3.5. KLİNİK

Çok çeşitlilik gösteren spesifik olmayan klinik belirti ve semptomlar nedeniyle akut PE tanısı koymak zor olabilir. PE'nin en yaygın semptomları dispne, plöritik tarzda göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi, presenkop veya senkopdur. Önceden kalp yetmezliği veya akciğer hastalığı olan hastalarda, kötüleşen dispne tek semptom olabilir (52). Göğüs ağrısı sık görülen bir semptomdur ve genellikle pulmoner enfarktüse neden olan distal emboli nedeniyle plevral irritasyondan kaynaklanır (53). Plöretik tarzda ve derin inspiryumla artan özelliktedir. Trombus yükü fazla ise göğüs ön duvarında miyokard enfarktüsü gibi baskı tarzında ağrıya neden olabilir. PTE santral lokalizasyonlu ise nefes darlığı ve hipoksemi distal embolilere göre daha çok görülür.

Pulmoner arter yatağının yarısından fazlası emboli ile obstrukte olursa hemodinami bozulmaya başlar. Hemodinamik instabilite ve RV disfonksiyonuyla ilişkili olarak senkop oluşabilir (54). PTE ,%8 olasılıkla ani kardiyak arreste neden olabilir (55).

3.6. TANIDA KULLANILAN LABARATUAR TETKİKLERİ, RADYOLOJİK YÖNTEMLER VE KLİNİK SKORLAMALAR

PTE tanısına kesin olarak ulaşmamızı sağlayacak spesifik semptom ve bulgu olmadığından ayırıcı tanı yapılmasına yönelik yardımcı tetkikler ve klinik skorlamalar bulunmaktadır.

3.6.1. Arter Kan Gazı

Normal bir göğüs radyografisi ile açıklanamayan hipoksemi PTE için şüphe uyandırmalıdır. Artmış alveolar-arteriyel basınç gradyenti, respiratuar alkaloz ve hipokapni pulmoner emboliye patofizyolojik bir yanıt olarak AKG de yaygın olarak görülen değişikliklerdir. Hiperkapni, respiratuar ve laktik asidoz sık görülmez ancak obstruktif şok veya respiratuar arreste neden olan masif emboli varlığında görülebilir (48).

3.6.2. Troponin

Serum Troponin T ve I seviyeleri tanı koydurucu olmasa da PTE tanısı koymaya yardımcıdır (56). Sağ ventrikül disfonksiyonu belirteci olarak troponin seviyeleri PTE'li hastaların yüzde 30 ila 50'sinde yükselir ve PE sonrası klinik kötüleşme ve ölümle bağlantılıdır (57). Miyokard infarktüsünün aksine pulmoner emboliye sekonder yükselen troponin seviyeleri yaklaşık 40 saat sonra normal seviyelerine döner (58).

3.6.3. Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayan Protein (H-FABP)

Rutin kullanıma girmiş olmamakla birlikte yüksek seviyeleri erken miyokard hasarını gösterir. Troponine göre mortaliteyle ilişkisi daha fazladır (59).

3.6.4. D-dimer

Çapraz bağlı fibrinin plazmin türevli bir yıkım ürünü olan D-dimer, pıhtılaşma sisteminin devam eden aktivasyonunu yansıtan tam kanda veya plazmada ölçülebilir bir biyobelirteçtir. D-dimer, trombüs oluşumu sonrası yaklaşık 1 saat içinde oluşur. Yarılanma ömrü 4 ila 6 saattir ancak devam eden fibrinolizis nedeniyle, PTE gelişmiş hastalarda D-dimer düzeyi en az bir hafta kanda yüksek seviyede kalabilir (60).

D-dimer ölçümünde kantitatif veya yarı kantitatif immünotürbidimetrik, lateks aglütinasyon bazlı veya hızlı enzim bağlantılı immünosorbent testleri (ELISA) tercih edilmektedir. En duyarlı olan testler ELISA ve immünotürbidimetrik testlerdir. ≥ 500 ng/mL (fibrinojen eşdeğer birimleri) düzeyi genellikle pozitif olarak ve < 500 ng/mL (fibrinojen eşdeğer birimleri) negatif olarak kabul edilir (61,62).

D-dimer testi klinik olasılık değerlendirmesiyle birlikte kullanılır. PTE olasılığı düşük olduğu düşünülen hastalar için normal bir D-dimer (< 500 ng/mL) PTE'yi etkin bir şekilde dışlar ve başka test gerekmez. Buna karşılık, yükselmiş bir D-dimer (> 500 ng/mL) tanısal görüntüleme ile daha fazla test yapılmasını gerektirmektedir (63). 50 yaş üzeri hastalarda yaşın yıl cinsinden 10 katı hesaplanarak yaşa göre uyarlanmış eşik değeri kullanılmalıdır (64). Daha önce PE geçirmiş olan hospitalize edilmiş PTE klinik olasılık değerlendirilmesinin düşük olduğu hastalarda, normal bir D-dimer seviyesi PTE'yi etkin bir şekilde dışlar ve başka test gerekmez (65,66)

PTE klinik olasılık değerlendirilmesinin orta olduğu düşünülen çoğu hasta için de normal bir D-dimer düzeyi PTE'yi dışlar ve başka test gerekmez. Bununla birlikte bir diğer görüş orta klinik olasılık grubunda olup yüksek klinik olasılığa yakın puan alan hastalarda D-dimer düzeyi düşük olsa bile yüksek PE olasılığına dayalı görüntüleme yapılmalıdır. PE olasılığının yüksek olduğu düşünülen durumlarda D-dimer düzeyine bakılmasına gerek yoktur. Bu hastalara tercihen bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ile tanısal görüntüleme yapılmalıdır (61,67,68).

D-dimer duyarlılığı subsegmental PE'li hastalarda %53 iken ana pulmoner arter, lobar veya segmental PE'si olan hastalarda yaklaşık %93 'tür (69). Yaş > 50 , yakın zamanda geçirilmiş cerrahi veya travma, akut hastalık, hamilelik veya doğum sonrası durum, romatolojik hastalık, böbrek fonksiyon bozukluğu [tahmini GFR < 60 mL/dk/1.73 m²] ve orak hücre hastalığı D-dimer yüksekliğine neden olan klinik durumlardır (70,71).

3.6.5. Beyin Natriüretik Faktör (BNP)

Pulmoner emboliden şüphelenilen hastada sınırlı bir yeri olmasına rağmen yükselmiş BNP veya öncüsü N-terminal (NT)-proBNP, akut PE tanısı alan hastaların risk sınıflandırması için prognostik olarak faydalı olabilir. BNP > 100 pg/ml ve N-

terminal proBNP>600 ng/l olması kısa dönem mortalite riskinin arttığını göstermiştir (72).

3.6.6. Elektrokardiyografi (EKG)

EKG anormallikleri, PTE şüphesi olan hastalarda yaygın olmakla birlikte hastalığa spesifik değildir (73,74). En sık görülen bulgular taşikardi ve nonspesifik ST segmenti ve T dalgası değişiklikleridir (%70) (75). PTE tanısı konan hastalarda kötü prognozla ilişkili EKG anormallikleri şunları içerir (73,76,77):

Atriyal aritmiler (örn; atriyal fibrilasyon), bradikardi (50 atım/dk) ve taşikardi (100 atım/dk), yeni ortaya çıkan sağ dal bloğu, inferior Q dalgası (DII, DIII ve Avf'de), anterior derivasyonlarda ST segment değişiklikleri ve T dalgası inversiyonu, S1Q3T3 paterni

3.6.7. PA Akciğer Grafi

Atelektazi, plevral efüzyon gibi nonspesifik değişiklikler yaygın olarak görülmesine rağmen PE hastaların %12-22 sinde akciğer grafisi normaldir (75,78).

Hampton hörgücü (plevral tabanlı opasite) ve Westermarck işareti (genişleyen PA distalinde saydamlık artışı) nadir olarak görülür ancak görüldüğünde PE tanısı olasılığı artar. Subsegmental atelektazi, plevral efüzyon, diafragma elevasyonu, pulmoner arter genişlemesi, sağ ventrikülde genişleme akut PTE'li hastalarda saptanan diğer PA akciğer grafisi bulgularıdır (79).

3.6.8. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA)

Çok dedektörlü BTPA pulmoner arterlerin subsegmental seviyeye kadar uygun şekilde görüntülenmesini sağlar (80). BTPA'da vasküler yapıda obstruksiyona neden olan pıhtının direkt olarak izlenmesi veya pulmoner arter dalının kesintiye uğraması yani devamlılığının görülmemesi gerekir. PIOPED (Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis) II çalışmasında BTPA ile %83 duyarlılık ve %96 özgüllükle PTE tanısı konulabileceği bulunmuştur (81). Bu çalışmada normal bir BTPA, düşük veya orta klinik olasılığı olan hastalarda PE için sırasıyla %96 ve %89 yüksek bir negatif prediktif değere sahip olup PE klinik olasılığı yüksekse negatif prediktif değeri sadece %60 bulunmuştur. Bunun aksine, pozitif bir BTPA'nın pozitif

prediktif değeri orta veya yüksek klinik olasılığı olan hastalarda yüksek (%92 ila %96), ancak test öncesi PE olasılığı düşük olan hastalarda çok daha düşük bulunmuştur (%58). Bu nedenle klinik olasılık ve BTPA arasında uyumsuzluk varsa tanıyı kesinleştirmek için daha fazla teste ihtiyaç vardır.

3.6.9. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografisi

Alt ekstremitte venöz sisteminden kaynaklanan trombüsler çoğu PTE nin kaynağını oluşturmaktadır. Alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi (KUSG) kolay ulaşılabilir bir görüntülenme yöntemidir. Radyasyon içermemesi, invaziv bir yöntem olmaması, hızlı ve gerektiğinde tekrarlanabilir olması nedeniyle DVT şüphesinde ilk yapılması gereken görüntüleme yöntemidir. KSUG %95 sensivite, %98 spesifiteyle proksimal DVT leri saptayabilir (82).

Buna rağmen akut PTE vakalarının yalnızca %30-50' sinde doppler USG ile DVT tanısı konmuştur. Çeşitli nedenlerle BTPA çekilemeyen hastalarda doppler USG ve Transözofageal ekokardiyografi (TEE) ile birlikte kullanımı tanı olasılığını arttırabilir (83).

3.6.10. Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi

V/Q taraması çoğunlukla BTPA'nın kontrendike olduğu veya sonuçsuz kaldığı veya ek testlerin gerekli olduğu hastalar için uygulanmaktadır. Normal göğüs radyografisine sahip hastalarda V/Q taraması daha doğru sonuç verir. Anormal göğüs radyografisi olan hastalarda yapılan taramaların yanlış pozitif sonuçlanma olasılığı daha yüksektir. Yaklaşık etkin radyasyon dozu 2 mSv'den azdır. PTE tanısında V/Q sintigrafisinin kullanımında önemli bir çalışma olan PIOPED çalışmasında yalnızca planar görüntüler elde edilmiştir. Avrupa Nükleer Tıp Rehberinde (2019) V/Q sintigrafisi sonuçları; PTE var, PTE yok ve PTE için tanısal olmayan değerlendirme olarak gruplandırılmıştır (84). Radyasyonun etkilerini azaltmak için genç kadınlarda, gebelikte ve kontrast madde allerjisi olanlarda, ileri böbrek yetmezliğinde PTE klinik olasılığının yüksek olduğu ancak spiral BT'nin tanı sağlayamadığı durumlarda sintigrafi tercih edilebilir (85).

3.6.11. Transtrorasiik Ekokardiyografi (TTE)

TTE nadiren de olsa proksimal pulmoner arterlerde trombus görüntülendiğinde PTE tanısı koyabilir. Sağ kalpte pıhtı veya yeni gelişen sağ kalpte yüklenme varlığı PTE tanısını destekler. TTE, PTE şüphesi olan hemodinamik olarak anstabil hastalarda herhangi bir pıhtı veya yeni yüklenme bulgularının gösterilmesi trombolitik tedavinin acil kullanımını doğrulamak için hızlı tanıda yararlı olabilir (86–88).

PTE’li hastalarının yaklaşık %30 –40’ında sağ ventrikül direnç artışına ait EKO bulguları görülmektedir. Sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları parankimal perfüzyon bulguları ile korele bulunmuştur (89,90). Artmış sağ ventrikül boyutu, azalmış sağ ventrikül işlevi, triküspit yetersizliği, anormal septal duvar hareketi, sağ ventrikül duvarında hipokinezi ,pulmoner arter çapında artış,sağ ventrikül ve sol ventrikül diyastol sonu çapı oranında artış ve McConnell işareti PE hastalarında görülen sağ ventrikül disfonksiyonu bulgularındandır (87). TTE de saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu akut PTE olgularında hastalık klinik seyrinin kötü gideceğini ve artmış erken mortalite riskini gösterir (91,92). EKO ile tanı anında sistolik pulmoner arter basıncı (PABs) 50 mmHg ve üzerinde olan hastalarda 3 kat artmış KTEPH ve RV disfonksiyonu gelişme riski bulunmaktadır (93).

3.6.12. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR) ve Platelet Lenfosit Oranı (PLR)

 nflamasyon ve platelet aktivasyonunun PE patofizyolojisinde ve prognozunda önemli rolü vardır. NLR ve PLR birçok inflamatuvar hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Bu oransal değerlendirmelerin kardiyovasküler hastalık ve kanserde prognostik göstergede kullanımı giderek artmaktadır (94,95). Akut PTE ya bağlı kısa dönem mortalitesini öngörmedeki rolleriyle alakalı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (96). NLR nötrofiller ve lenfositler arasındaki dengeyi gösteren sistemik inflamasyon için belirteç olarak önerilmiştir (97). Yapılmış  alışmalar artmış NLR’nin kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olacağını göstermiştir (98). Artmış NLR nötrofil sayısındaki artış ve lenfosit sayısındaki azalmanın sonucu olmakla birlikte bu sürece stres yanıtı olarak serumda yükselen kortizol seviyesi katkı sağlayabilir.

3.6.13. Ortalama trombosit Hacmi (MPV), Plateletkrit (PCT), Platelet Dağılım Genişliği (PDW)

MPV, kırmızı kan hücreleri için MCV ye benzer şekilde femtolitre (fL) cinsinden dolaşımdaki ortalama trombosit hacmidir. Sağlıklı kişilerde MPV 7.2 - 11.7 fL dir. Plateletkrit, kandaki trombositlerin yüzde olarak kapladığı hacimdir ve $PCT = \text{trombosit sayısı} \times MPV / 10.000$ formülüne göre hesaplanır. Yaş, ırk, sigara içme, alkol tüketimi, fiziksel aktivite gibi kazanılmış ve genetik faktörler trombosit sayısını ve MPV'yi değiştirir (99). Çok sayıda araştırmadaki trombosit indekslerindeki değişiklikler ile pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu şiddetli enfeksiyon, travma, sistemik inflamatar reaksiyon sendromu ve trombotik hastalıklar arasında ilişki saptanmıştır (100).

MPV inflamatuvar duruma göre negatif veya pozitif bir akut faz reaktanı olarak hareket eder. Yüksek MPV seviyeleri, dolaşımdaki büyük trombositlerin varlığı nedeniyle yüksek dereceli inflamasyon ile ilişkilidir. İnflamasyonun derecesi arttıkça MPV, büyük trombositlerin inflamatuvar bölgenin vasküler segmentlerinde tüketilmesi, sekestrasyonu nedeniyle düşebilir (101). Büyüklükleri fazla olan trombositler daha fazla granül içerir ve daha fazla protrombotik madde (serotonin, p-selektin, tromboksan A2, glikoprotein IIIa gibi) üretmeleri nedeniyle trombojenik etkileri daha fazladır (102). PDW, trombosit boyutundaki hacim değişkenliğinin bir göstergesidir ve trombosit anizositozu var ise artar.

3.6.14. Eritrosit dağılım genişliği (RDW)

RDW, MCV histogramının genişliğine dayalı olarak eritrositlerin boyutlarındaki varyasyonun bir ölçüsüdür. Normal aralıkta olmayan RDW değerlerinin kardiyovasküler hastalık veya kanserle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (103,104). RDW, protrombotik durumun klinik bir göstergesi olan hematolojik parametredir. Tam kan sayımının bir parçası olarak otomatik bir akış sitometrisi kullanılarak kolayca, güvenli ve ucuz bir şekilde ölçülebilir (10). Yapılan çalışmalarda RDW değerlerinin akut PE hastada ölüm riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (105,106).

3.6.15. Pulmoner Emboli Tanısında Klinik Olasılık Değerlendirmesi

PTE semptom, bulgu ve risk faktörleri kombinasyonuyla oluşturulan skorlamalar mevcut olup en sık kullanılan Wells (Kanada) ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlamalarıdır (Tablo 4 ve 5).

Tablo 4. Wells skorlaması

	Skor
DVT semptom ve bulgularının varlığı	3
Alternatif tanı olasılığının düşük olması	3
Kalp hızı >100 /dk	1.5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5
Daha önce DVT veya PE öyküsü	1.5
Hemoptizi	1
Kanser	1
Geleneksel klinik olasılık değerlendirilmesi (Wells kriterleri)	
Düşük klinik olasılık	<2
Orta klinik olasılık	2-6
Yüksek klinik olasılık	>6
Basitleştirilmiş klinik olasılık değerlendirmesi (modifiye Wells Kriterleri)	
PE olası	>4
PE olası değil	≤4

Tablo 5. Modifiye Geneva skorlaması

BULGU	PUAN
Kalp hızının dakikada 95 in üstünde olması	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı ya da tek taraflı bacakta şişlik, ödem	4
Kalp hızının dakikada 75-94 olması	3
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Daha önce DVT ya da PTE öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Hemoptizi	2
Aktif veya son 1 yıl içinde kür olmuş kanser	2
65 yaş üstü olma	1
Düşük olasılık	0-3
Orta olasılık	4-10
Yüksek olasılık	≥11

3.7. PULMONER TROMBOEMBOLİDE MORTALİTE RİSKİ DEĞERLENDİRİLMESİ

Akut PTE de klinik seyir farklılıklar göstermektedir. Klinik asemptomatik olabileceği gibi hemodinamik instabilite oluşturabilecek kadar farklı şekillerde ortaya çıkabilir. Hemodinamik instabilite erken mortalite riski ile ilişkilidir. Hemodinamik instabiliteye neden olan PTE direkt olarak yüksek riskli olarak değerlendirilir ve tüm PTE lerde insidansı %5'tir (107).

Pulmoner tromboembolizmde hemodinamik instabilite kardiyak arrest, obstrüktif şok, persistan hipotansiyon olarak 3'e ayrılır (Tablo 6).

Tablo 6. Hemodinamik instabilite klinik tanımlamaları

Kardiyak arrest	Kardiyopulmoner resüsitasyon gereksinimi
Obstrüktif Şok (2 şekilde tanımlanabilir)	Sistolik kan basıncı <90 mmHg olması Yeterli sıvı desteğine rağmen sistolik kan basıncının ≥ 90 mmHg sağlanabilmesi için vazeopressör ihtiyacı ve uç organ hipoperfüzyonu bulguları
Persistan hipotansiyon (2 şekilde tanımlanabilir)	Sistolik kan basıncı <90 mmHg olması 15 dakikadan fazla devam eden yeni başlamış aritmi, hipovolemi, sepsis gibi nedenlerle açıklanamayan sistolik kan basıncında >40 mmHg fazla düşme olması

2019 ESC Akut PTE Tanı ve Tedavi kılavuzundan revize edilmiştir.

Prognoz değerlendirmede en sık kullanılan skorlama orjinal PTE şiddet indeksi (PESI) ve PESI'nin basitleştirilmiş hali sPESI'dir (Tablo 7). Hemodinamisi stabil hastalara orjinal veya basitleştirilmiş PTE şiddet indeksi (PESI veya sPESI), TTE veya BTPA'da sağ ventrikül işlev bozukluğu ve artmış kardiyak troponin seviyeleri ile ileri risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. PTE şiddetini göstermede sPESI ve PESI başarıları benzer oranlarda bulunmuştur (108,109).

Tablo 7. Orjinal veya basitleştirilmiş PTE şiddet indeksi

	PESI	Basitleştirilmiş PESI
» Yaş >80 yıl	Yaş(yıl)	1
» Erkek cinsiyet	+10	
» Kanser varlığı	+30	1
» Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10	1 (Herhangi birinin olması durumunda)
» Kalp yetersizliği öyküsü	+10	
» Mental durum değişikliği	+60	
» Sistolik kan basıncı <100 mmHg	+30	
» Kalp hızı ≥ 110 /dakika	+20	1
» Dakika solunum hızı ≥ 30	+20	1
» SpO2 <%90	+20	1
» Vücut ısı <36 °C	+20	
Düşük risk	Sınıf I: ≤ 65 Sınıf II: 66-85	0
Yüksek risk	Sınıf III: 86-105 Sınıf IV: 106-125 Sınıf V: >125	≥ 1

Hemodinamisi stabil hastalarda PTE şiddet indeksi PESI III-IV veya sPESI ≥ 1 ve eşlik eden kardiyak troponin seviyelerinde artış, sağ ventrikül işlev bozukluğu eşlik ediyorsa 30 günlük mortalite için orta - yüksek gruba, sağ ventrikül işlev bozukluğu yoksa ve troponin seviyeleri artmamışsa veya herhangi biri varsa orta-düşük riskli gruba; PESI Sınıf I-II veya sPESI=0 olan hastalar ise 30 günlük mortalite açısından düşük riskli olarak değerlendirilir (110).

3.8. KLİNİK AĞIRLIĞA GÖRE TEDAVİ STRATEJİSİ

Tedavi seçenekleri ve prognoz tayini açısından akut PTE li hastalar erken mortalite riskine göre yüksek riskli (masif),orta riskli (submasif), düşük riskli (nonmasif) olarak sınıflandırılır (110).

Akut PTE şüphesine hemodinamik instabilite eşlik ediyorsa yatak başı TTE yapılarak sağ ventrikül disfonksiyonu olup olmadığı değerlendirilmelidir. Sağ ventrikül disfonksiyonu var ve acil BTPA ile değerlendirilebiliyorsa BTPA’da yüksek riskli PTE varlığında veya BTPA ile görüntüleme imkanı yoksa reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır. Yatak başı TTE’de sağ ventrikül disfonksiyonu yok ise ve sağ

ventrikül disfonksiyonu olan hastada BTPA'da emboli saptanmaz ise mevcut hemodinamik instabiliteyi açıklayacak şok, hipotansiyon gibi diğer nedenler araştırılmalıdır. Akut PTE şüpheli hemodinamisi stabil olguda klinik olasılık yüksek ise D-dimer testi yapılmadan BTPA ile değerlendirilmeli, düşük veya orta klinik olasılık var ise D-dimer testi pozitif ise BTPA ile değerlendirilip PTE var ise tedavi uygulanmalıdır.

Kontrast madde alerjisi, gebelik, KBY ve radyasyonun genç kadın hastalarda yaşam boyu kümülatif artan meme kanseri gibi olumsuz etkilerinden korumak gibi bazı durumlarda BTPA yerine V/P sintigrafisi tercih edilebilir. Yüksek klinik olasılıklı hastalarda V/P yüksek olasılıklı ise antikoagulan tedavi başlanır. Normal ise PTE dışlanır. Düşük-orta olasılıklı hastada alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografisi pozitif ise antikoagulan tedavi başlanır, negatif ise PTE dışlanır (111).

Hemodinamisi stabil olmayan yüksek riskli hastada hipoksemi var ise saturasyon düzeyi 90 ve üzeri olacak şekilde oksijen desteği sağlanmalıdır (112). Ağır hipoksemi veya solunum yetmezliği durumunda yüksek akımlı oksijen tedavisi ve invaziv veya noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Mekanik ventilasyon uygulanırken ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP) intratorasik basınç artışı nedeniyle kardiyak outputu düşürebilmesi nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Tidal volüm 6 ml/kg olarak uygulanmalıdır. Plato basıncı 30 mmHg altında tutulmalıdır. Hemodinamisi bozulmuş hastalara destek tedavisinden sonra klinik stabilleşmeye başlayınca kontrendikasyon olmaması halinde trombolitik tedavi uygulanmalıdır. Trombolitik tedavi için kesin kontrendikasyon oluşturacak durum varlığında cerrahi veya katater aracılı embolektomi uygulanır.

Orta düşük riskli hastada; antikoagulan tedavi paranteral veya oral uygulanmalıdır. Orta yüksek riskli hasta; hemodinamik dekompanseasyon açısından dikkatli izlenmeli gerekirse trombolitik tedavi uygulanmalıdır. Düşük riskli hastalarda; erken taburculuk ve ayaktan antikoagulan tedavi seçenekleri düşünülmelidir (113).

3.8.1. Antikoagulan Tedavi

Antikoagulan tedavide tercih edilebilecek tedavi seçenekleri, tedavi dozları ve süreleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Antikoagülan tedavi

Başlangıç Tedavisi	Uzun dönem Tedavisi	Uzatılmış tedavi
UFH/DMAH (En az 5 gün) Rivaroxaban (3 hafta) 2x15 mg Apixaban (7 gün) 2x10 mg	DMAH Varfarin Dabigatran 2x150 mg Rivoroksaban 1x20 mg Apiksaban 2x5 mg Edoksaban 1x60 mg » En az 3 ay (3-6 ay)	Dabigatran Rivoroksaban Apiksaban Edoksaban
UFH: anfraksiyone standart heparin, DMAH: düşük molekül ağırlıklı heparin; faktör Xa ve antitrombin üzerinden, Doğrudan etkili antikoagülanlar; Rivoroksaban, Apiksaban, Edoksaban faktör Xa üzerinden, dabigatran direkt trombin inhibitör etki gösterirler. K vitamini antagonistleri en sık kullanılan varfarin sodyum; karaciğerden sentezlenen faktör II, VII, IX, X inhibe ederek etki gösterirler.		

3.9. KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON (KTEPH)

KTEPH, yaklaşık %75 inde akut PTE öyküsü olan trombüsün inkomplet rezolüsyonu ve trombüs organizasyonu sonucu mikro ve makrovasküler patolojilerin oluşması ile vaskülopati ve fibrotrombotik obliterasyon sonucu pulmoner vasküler direncin artmasıyla seyreden, özgün semptom ve muayene bulgusu olmaması nedeniyle tanısı zor, kötü prognozlu bir hastalıktır (114). KTEPH tanısı için akut PTE hastalarına en az 3 aylık etkin antikoagülan tedavi uygulanmış olması gerekir (115). Pulmoner hipertansiyon sınıflandırılmasında Grup IV de yer alır. Kronik tromboembolik tıkanıklıkları olan semptomatik hastaları tanımlamak için istirahat PH varlığına veya yokluğuna göre kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) ve kronik tromboembolik hastalık (KTEH) olmak üzere iki terim kullanılmaktadır.

3.9.1. KTEPH Tanı Algoritması

Akut PTE sonrası 3 ay etkin antikoagülasyon kullanımına rağmen KTEPH semptom ve bulguları olan hastalarda TTE ‘de orta ve yüksek olasılıklı PHT tespit edilmesi halinde V/P sintigrafide en az bir segmental perfüzyon defekti saptanan hastalar KTEPH merkezine sevk edilir, sağ kalp kateterizasyonu ile ileri incelemeler yapılır.

Kronik Tromboembolik Hastalık (KTEH), sağ kalp kataterinde ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) >20 mmHg ve <25 mmHg ,eş zamanlı pulmoner kapiller kama basıncının (PCWP) <15 mmHg ve pulmoner vasküler direncin (PVR) >2 ve <3 wood ünite olması olarak tanımlanabilir (116).

KTEPH'te ise, oPAB ≥ 25 mmHg ve PVR >3 wood ünitedir. Akut PTE sonrası hızlı endojen fibrinoliz ve endotel hücrelerinin, lökositlerin ve fibroblastların invazyonu ile uyumlu mekanik parçalanma, 3 ay içinde rekanalizasyona ve trombüs yükünde %50'ye varan azalmaya yol açar (117,118). Bununla birlikte, hastaların önemli bir kısmında, trombüs çözülemez ve yıllar sonra obstruksiyona neden olur (23). Trombüsün çözilememesinin nedenleri açık değildir. Endojen fibrinoliz veya hücre sel yanıt bozulursa çözünürlük başarısız olur. Fibrinolitik inhibitörler ve rekanalizasyon arasındaki karşılıklı ilişki ve DVT'den sonra endojen fibrinolizdeki artış, bu yolun trombüs çözünürlüğünde önemini göstermektedir. Tromboz bölgesinde hücre dışı matriksin yeniden düzenlenmesi yeni oluşan bir trombüse ilk ulaşan hücreler olan nötrofiller tarafından yönetilen anjiyogenez ile olur. Nötropeni sonuç olarak çözilemeyen trombüs ve artan fibrozis ile ilişkilidir. Bir sonraki aşamada, kemokin, büyüme faktörü ve proteaz salgılanmasından sorumlu olan monositler olgunlaşan trombüs içine alınır. Monositlerin hem neoanjiyojenik hem de fagositik fonksiyonlarının bozulması, trombüs çözünürlüğünü önleyen anahtar faktörlerdir. KTEPH, tromboembolinin rezorbe olmaması sonucu oluşan pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği ve ölümle sonuçlanan akut pulmoner embolinin geç komplikasyonudur (11).

KTEPH nadir olarak görülür ve PE vakalarının %4'ünden daha azında komplikasyon olarak ortaya çıkar (119). Prospektif bir uluslararası çalışmada KTEPH hastalarının %74,8'inde PE öyküsü ve %56,1'inde DVT öyküsü saptanmıştır, bu nedenle KTEPH, VTE'nin kronik bir komplikasyonu olarak tanımlanmıştır. Tedavinin hemen başlatılabilmesi ve olası morbidite,mortaliteden kaçınılabilmesi için değerlendirmeye yaklaşım etkili olmalı ve aynı zamanda gereksiz testlerden kaçınılmalıdır (64). Tedavi edilmeyen veya edilemeyenKTEPH'li hastalarda 5 yıllık sağkalım oPAB >40 mmHg olanlarda yaklaşık %30, oPAB >50 mmHg olanlarda ise yaklaşık %10 bulunmuştur (120).

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon risk faktörleri klinik ve genetik olmak üzere Tablo 9’da, PTE tanı anında ve PTE tanı sonrası takipte olmak üzere Tablo 10’da gösterilmiştir. Kadın cinsiyet, diyabetes mellitus ve ORH- kan grubu varlığında KTEPH gelişme olasılığını azalttığı gösterilen çalışmalar mevcuttur (12).

Tablo 9. KTEPH klinik ve genetik risk faktörleri

KLİNİK	GENETİK
Malign hastalıklar 0 dışı kan grupları Splenektomi Ventriküloatrial şant Santral venöz kataterler Tiroid hormon replasman tedavisi Kronik inflamatuvar hastalıklar (osteomyelit, inflamatuvar hastalıklar) Hipotirodizm	Antifosfolipid sendrom Faktör VIII düzeyinde artış (>230 IU/dl) Fibrinojen mutasyonları Kombine koagülasyon defektleri

Tablo 10. KTEPH tanı anında ve takipleri sırasındaki risk faktörleri

PTE TANI ANINDA	PTE KLİNİK TAKİPLERİ SIRASINDA
Tekrarlayan PTE İdiyopatik PTE Masif PTE Sağ/sol ventrikül çapı >1 PTE tanısından 2 hafta önce başlayan semptomlar Trombolitik uygulanmış olması	Yeni ve kötüleşen dispne ProBNP artışı 6.ayda sağ ventrikül disfonksiyonu Sağ ventrikül disfonksiyonu (EKG)

3.9.2. KTEPH’de Görüntüleme

PA akciğer grafisi normal olarak görülebilse de, santral pulmoner arterlerin genişlemesi ve buna eşlik eden periferik vasküler yapıların incelmesi nedeniyle oligemik akciğer alanları görülebilir. Pulmoner hipertansiyon şiddeti arttıkça sağ ventrikül genişlemesine bağlı azalmış retrosternal boşluk, sağ atriyal dilatasyonuna bağlı ise belirgin sağ kalp sınırı izlenebilir. Ana pulmoner arter /aort çapı oranının ≥ 1 olması BT ‘de pulmoner hipertansiyonu düşündürür (121). BT de özellikle büyük vasküler yapılarda eksantrik yerleşimli damar duvarıyla geniş açılı organize trombüsler, halka tarzında stenozlar, kolleteral damarların varlığı, vasküler yapıların boyutlarında varyasyonlar görülebilir. Parankimde ise mozaik perfüzyon defekteri izlenir (122). Dual enerjili BT (DECT) ise KTEPH ve akut PTE yi ayırt etmek için

yararlı olabilir ancak KTEPH tarama testi olarak V/Q sintigrafisi kullanılmaktadır (123).

3.9.3. KTEPH’de Tedavi

Pulmoner trombo-endarterektomi tek potansiyel küratif tedavi seçeneğidir. 6.Dünya PH sempozyumunda subsegmental arter seviyesinde başlayan grup 4 hastalık olarak adlandırılan olgular inoperabl olgu olarak tanımlanmıştır. Cerrahiye en uygun olanlar ise grup 1-3 yani ana pulmoner arter seviyesinden segmental arter seviyesine kadar olan ve santral trombüsleri olan gruptur (124). Balon pulmoner anjiyoplasti (BPA) pulmoner tromboendarterektomi ve hedefe yönelik medikal tedavinin yerini almaz (123).Ancak cerrahi yapılamayacak seviyede trombüsü olan hastalara ve cerrahi sonrası persistan pulmoner hipertansiyonu olan hastalara uygulanabilir. Cerrahiye uygun olmayan hastalar ise medikal olarak tedavi edilmelidir. Hastalar ömür boyu antikoagülan tedavi kullanmalıdır. Riociguat (çözünür guanilat siklaz stimülatörü) ön planda kabul edilen medikal tedavidir. En son tek merkezli yapılan bir çalışmada fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE-5İ) veya riociguat ile birlikte endotelin reseptör antagonistleri (ERA) olacak şekilde ikili kombinasyon tedavisi uygulanan inoperabl hastalarda başlangıçta uygulanan ikili kombinasyon tedavisi monoterapiye kıyasla PVR’de daha belirgin bir azalmaya neden olmuştur (125).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. HASTA SEÇİM SÜRECİ

Tez çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tek merkezli, retrospektif, kesitsel çalışma olarak planlandı. Ocak 2014-Haziran 2020 tarihleri arasında hastanemize başvurup ön tanı olarak akut PTE düşünülen 3150 hastanın verileri hastane bilgi sistemi üzerinden incelendi. Pulmoner BT anjiyografi veya pulmoner ventilasyon perfüzyon sintigrafisi ile PTE tanısı kesinleştirilmiş 18 yaş üstü pulmoner emboli kesin tanısı konulmuş ve yatarak tedavi almış hastalar çalışmaya dahil edildi. Verilerine ulaşılamayan veya eksik verili hastalar, tam kan sayımındaki parametrelerde bozulmaya yol açabilecek diğer hematolojik hastalıkları olanlar, terminal dönem kanseri olanlar, akut enfeksiyon bulgusu olanlar, pulmoner tromboemboli dışı nedenlere bağlı ölen hastalar, kontrol takipleri hastanemizde yapılmayan hastalar ise çalışmadan dışlandı.

Tez çalışmamız için etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 06. 08. 2020 tarihinde 2020-05 numaralı karar numarası ile alındı.

4.2. HASTA VERİLERİ

Hastaların hastaneye ilk başvuru esnasında elde edilmiş olan veriler;

- » Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet),
- » ABO ve Rh kan grupları,
- » Sigara kullanım öyküsü (hiç içmemiş olanlar, ex-smoker, aktif içiciler),
- » Aktif şikayetleri (nefes darlığı, göğüs ağrısı, çarpıntı, senkop, yan ağrısı, hemoptizi, ateş),
- » Ek hastalık öyküsü (DM, HT, kronik arter hastalığı, kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, serebrovasküler olay (SVO), malignite, kronik böbrek yetmezliği (KBY), atriyal fibrilasyon, tiroid disfonksiyonu, bronşiektazi)

- » PTE risk faktörleri (immobilizasyon, uzun yolculuk öyküsü, malignite, travma, cerrahi öyküsü, oral kontraseptif kullanımı, VTE öyküsü, trombofili öyküsü)
- » PA akciğer grafisi (Normal, subsegmental atelektazi, Hampton hörgücü bulgusu, pulmoner arterde genişleme, sağ ventrikül belirginleşmesi, Westermarck işareti, plevral efüzyon, diafragmada yükselme)
- » Pulmoner BT anjiyografi veya ventilasyon perfüzyon sintigrafisinde trombüs lokalizasyonu (ana pulmoner arter, lobar, segmental ve subsegmental arter) ve tarafı (unilateral, bilateral)
- » Bilateral alt ekstremitte doppler ultrasonografisi,
- » EKO bulguları (ejeksiyon fraksiyonu, pulmoner arter basıncı, sağ kalp boşluklarında genişleme ve triküspit yetmezliği)
- » Vital bulguları (tansiyon, nabız, oksijen saturasyonu)
- » Hemogram (hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, NLR, PLR, MCV, RDW, MPV, PCT, PDW) ve biyokimya parametreleri (CRP, kreatinin, glukoz, LDH) ve
- » D-dimer (lateks aglütinasyon yöntemiyle), troponin (I ve T) düzeyi kaydedildi.
- » PTE klinik olasılık skorlaması WELLS skoru ve PTE şiddet indeksi PESİ, sPESİ skorlamaları hesaplandı.

BT (128 dedektörlü PhilipS Ingenuty Elite) cihazı kullanılarak elde edilen pulmoner BT anjiyografi görüntüleri radyoloji uzman hekimleri tarafından değerlendirilip raporlandı. DVT şüphesi olan ve DVT öyküsü olan hastalara radyoloji hekimlerince doppler USG uygulandı. EKO değerlendirmeleri kardiyolojide uzman hekimler tarafından yapıldı. Diyastol sonu sağ ventrikül çapının 30 mm'den fazla olması ya da sağ ventrikül / sol ventrikül çap oranının sağ ventrikül lehine artması sağ boşlukta genişleme olarak raporlandı.

PTE klinik olasılık skorlaması WELLS (Kanada) skorlaması 2021 Türk Toraks Derneği PTE tanı ve tedavi kılavuzunda belirtildiği şekilde uygulandı. WELLS skorlaması yapılırken DVT semptom ve bulgularının eşlik edip etmediği, DVT veya PTE öyküsü, >100 /dk olmak üzere taşikardi varlığı, son 1 ay içinde cerrahi veya immobilizasyon öyküsü, hemoptizi, kanser ve PTE kliniğiyle karışabilecek alternatif tanı olasılıkları dışlanarak parametrelere uygun skorlamalar yapılarak ≤ 4 puan ise düşük riskli, >4 ise yüksek riskli olarak gruplandırıldı.

Prognostik değerlendirilmede 2021 Türk Toraks Derneği PTE tanı ve tedavi kılavuzuna uygun olarak PESİ ve sPESİ skorlamaları uygulandı. Yaş, erkek cinsiyet, kalp yetersizliği ve kronik akciğer hastalığı öyküsü, kanser varlığı, mental durum değişikliği varlığı, kalp hızının ≥ 110 /dk, sistolik kan basıncının < 100 mmHg, ≥ 30 /dk solunum sayısı, $SpO_2 < \%90$ ve vücut sıcaklığında azalma (< 36 °C) olarak belirlenen parametrelere uygun skorlamalar yapılarak düşük risk < 86 (sınıf 1: ≤ 65 , sınıf 2: 66-85) ve yüksek risk ≥ 86 (sınıf 3: 86-105, sınıf 4: 106-125, sınıf 5: > 125) olarak gruplandırıldı. sPESI ise yaş > 80 yıl, kanser varlığı, kronik kardiyovasküler hastalığın herhangi birinin varlığında, PESI de belirlenmiş sınır değerlere göre taşikardi, sistolik kan basıncı düşüklüğünde ve saturasyon düşüklüğünde her bir parametreye 1 puan verilerek kriterlere uygun hiçbir risk yoksa düşük risk, ≥ 1 puan ise yüksek riskli olarak gruplandırıldı.

4.3. HASTA GRUPLARI

Mortaliteye ilişkin hasta grupları mortalitenin gerçekleştiği döneme (kısa dönem (1.ay), 1-3 ay arası ve 3-6 ay arası) ve total mortalite oranlarına bakılarak oluşturuldu. Her dönem ve total mortalite için klinik parametreler ölen ve yaşayan hastalar arasında karşılaştırıldı. Ayrıca total mortalite üzerine etkili olan bağımsız faktörler araştırıldı.

Dahil edilen hastalar içerisinde PTE tanısı sonrası en az 3 ay antikoagülan kullanım öyküsü olan ve zaman içinde pulmoner hipertansiyon kuşkusu gelişen, kontrol EKO ve V/P sintigrafisi sonrası sağ kalp kataterizasyonunda $oPAB > 25$ mmHg ve $PKUB < 15$ mmHg olan hastalar KTEPH olarak değerlendirildi. KTEPH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasındaki ilk başvuru anında kaydedilmiş olan veriler karşılaştırıldı. KTEPH gelişmesinde etkisi olan prognostik faktörler incelendi.

4.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, ortanca, çeyrekler arası genişlik, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımının homojenliği Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Nicel bağımsız parametrik veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde raporlandı ve bağımsız örneklem t test ile analiz edildi. Parametrik olmayan nicel veriler ise ortanca [çeyrekler arası genişlik] şeklinde raporlandı ve Mann-Whitney-U test ile analiz edildi. Nitel bağımsız veriler frekans

(oran) şeklinde raporlandı ve analizlerinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer exact test kullanıldı. İncelenen parametrelerin total mortalite üzerine prediktif etkisini araştırmak için çift yönlü lojistik regresyon analizi yapıldı. Ayrıca mortalite ve KTEPH gelişimi açısından istatistiksel anlamlı farklılık gösteren sürekli nicel değişkenlerin duyarlılık ve özgüllüğünün hesaplanması, en uygun cut off değerinin belirlenmesi için ROC (Receiver operating characteristics, Alıcı işlem karakteristikleri) eğrişi analizi yapıldı. Analiz için SPSS versiyon 23.0 (IBM, Armonk-NY) bilgisayar programı kullanıldı.



4. BULGULAR

4.1. HASTA VERİLERİ

Çalışmaya toplam 375 PTE hastası dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 56,3 $\pm$ 16,9 idi. Hastaların çoğunluğunu erkekler (%60,8) oluşturmaktaydı. En sık başvuru semptomları olarak sırası ile nefes darlığı ve yan ağrısı gözlemlendi (%72,5 ve %33,6). Hastaların %46,7'sinin sigara kullanım öyküsü bulunmazken kalan hastaların aktif içici veya ex-smoker olduğu görüldü. En sık eşlik eden komorbiditeler sırasıyla hipertansiyon (%33,1), diyabet (17,9) ve koroner arter hastalığı (%14,4) idi. PTE saptandığı esnada aktif kanser varlığı 50 (%13,3) hastada mevcuttu. Bu kanserlerin sayısı ve türü sırasıyla; 33 akciğer kanseri, 4 mide kanseri, 2 meme kanseri, 2 mezenkimal tümör, 2 over kanseri ve birer tane olmak üzere safra yolu, kolon, böbrek, mesane, serviks, timüs ve larinks kanserleriydi. Mortalite açısından değerlendirildiğinde toplam 52 hastada (%13,9) PTE sonrası 6 ay içerisinde ölüm gerçekleşti. Bu hastaların 25'i (%48,1) erken dönemde kaybedildi. Tüm hastaların takiplerinde toplam 18 (%4,8) hastada ise KTEPH saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların klinik özellikleri (n=375)

Yaş (yıl)	56,3 ± 16,9
Cinsiyet	
Erkek	228 (60,8)
Kadın	147 (39,2)
Şikayeti	
Nefes darlığı	272 (72,5)
Göğüs ağrısı	71 (18,9)
Çarpıntı	5 (1,3)
Senkop	9 (2,4)
Yan ağrısı	126 (33,6)
Hemoptizi	68 (18,1)
Ateş	14 (3,7)
Sigara Kullanımı	
Hiç içmemiş	175 (46,7)
Ex-smoker	34 (9,1)
Aktif içici	166 (44,3)
Komorbiditeler	
DM	67 (17,9)
HT	124 (33,1)
KAH	54 (14,4)
KKY	31 (8,3)
KOAH	50 (13,3)
Astım	13 (3,5)
Atrial fibrilasyon	19 (5,1)
KBY	5 (1,3)
SVO	8 (2,1)
Tiroid disfonksiyonu	20 (5,3)
Bronşiektazi	8 (2,1)
Kanser varlığı	50 (13,3)
Mortalite	52 (13,9)
1 aylık mortalite	25 (6,7)
3 aylık mortalite	11 (2,9)
6 aylık mortalite	16 (4,3)
KTEPH gelişme oranı	18 (4,8)

Tablodaki veriler ortalama ± standart sapma veya n (%) şeklinde ifade edilmiştir. Kısaltmalar: DM, diabetes mellitus; HT, hipertansiyon; KAH, koroner arter hastalığı; KKY, konjestif kalp yetmezliği; KOAH, kronik obstruktif akciğer hastalığı; KBY, kronik böbrek yetmezliği; SVO, serebrovasküler olay; KTEPH, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

A RH pozitif ve O RH pozitif kan grupları tüm hastalarda en sık saptanan kan grupları iken (sırasıyla %42,9 ve %25,3), en az saptanan kan grupları AB RH negatif ve 0 RH negatifi (sırasıyla %1,9 ve %2,7). Hastalar PTE risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde en sık rastlanan faktörün derin ven trombüsü olduğu görüldü (%20). Bunun yanında venöz tromboemboli öyküsü hastaların yaklaşık %11 ‘inde ve immobilizasyon %8,5’inde mevcuttu. Wells klinik tahmin skorlamasına göre 193 hasta (%51,5) olası PTE grubundaydı. PTE şiddetinin değerlendirildiği skorlama sistemlerinden sPESI’ye göre 209 (%55,7) ve PESI’ye göre 130 (%34,7) hasta yüksek risk grubundaydı (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların kan grupları dağılımı ve pulmoner emboli risk faktörleri (n=375)

Kan grupları	
A RH pozitif	161 (42,9)
A RH negatif	22 (5,9)
B RH pozitif	40 (10,7)
B RH negatif	11 (2,9)
AB RH pozitif	29 (7,7)
AB RH negatif	7 (1,9)
0 RH pozitif	95 (25,3)
0 RH negatif	10 (2,7)
PTE için risk faktörleri	
İmmobilizasyon	32 (8,5)
Cerrahi öyküsü	22 (5,9)
Travma	13 (3,5)
OKS kullanımı	7 (1,9)
Trombofili	20 (5,3)
DVT varlığı	75 (20)
VTE öyküsü	41 (10,9)
Wells skoru	
Olası PTE değil	182 (48,5)
Olası PTE	193 (51,5)
sPESI skoru	
Düşük risk	166 (44,3)
Yüksek risk	209 (55,7)
PESI skoru	
Düşük risk	245 (65,3)
Yüksek risk	130 (34,7)

Tablodaki veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya n (%) şeklinde ifade edilmiştir.

Kısaltmalar: PTE, pulmoner tromboemboli; OKS, oral kontraseptif; DVT, derin ven trombüsü; VTE, venöz tromboemboli; sPESI, basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi; PESI, pulmoner emboli şiddet indeksi

Hastalara ait radyolojik bulgular Tablo 13'te gösterilmiştir. Başvuru esnasında yapılan akciğer grafilerinde en sık izlenen bulgu plevral efüzyondu (%28,5). Normal akciğer grafisi ise hastaların 64'ünde (%17,1) görüldü. BT anjiyografik görüntülemelere göre hastaların 224'ünde (%59,7) unilateral PTE saptanırken, 151'inde (%40,3) bilateral PTE saptandı. Emboli lokalizasyon olarak en sık segmental arterlerde izlenirken (%58,4), en az subsegmental arterlerde izlendi (%16). Ekokardiyografik incelemelerde hastaların ortalama ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve pulmoner arteriyel sistolik basıncı (sPAB) sırasıyla $57,7 \pm 7,1$ ve $32 \pm 14,7$ idi. Sağ boşlukta genişleme ve triküspit yetmezliği bulguları ise 90 hastada (%24) saptandı.

Tablo 13. Hastaların radyolojik bulguları (n=375)

PA Akciğer grafi bulguları	
Normal	64 (17,1)
Subsegmental atelektazi	51 (13,6)
Hampton bulgusu	24 (6,4)
Pulmoner arterde genişleme	19 (5,1)
Sağ ventrikül belirginleşmesi	16 (4,3)
Westemark işareti	2 (0,5)
Plevral efüzyon	107 (28,5)
Diafragmada yükselme	16 (4,3)
Taraf	
Unilateral	224 (59,7)
Bilateral	151 (40,3)
Emboli lokalizasyonu	
Ana pulmoner arter	75 (20)
Lober arter	131 (34,9)
Segmental arter	219 (58,4)
Subsegmental arter	60 (16)
Ekokardiyografi	
EF	$57,7 \pm 7,1$
sPAB	$32 \pm 14,7$
Sağ boşlukta genişleme	90 (24)
Triküspit yetmezliği	90 (24)

Tablodaki veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya n (%) şeklinde ifade edilmiştir.
Kısaltmalar: EF, ejeksiyon fraksiyonu; sPAB, pulmoner arteriyel sistolik basıncı

4.2. MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

PTE tanısı konulduktan sonraki 6 ay içerisinde ölen hastaların verileri yaşayan hastalar ile karşılaştırıldı. Ölen 52 hastanın diğer hasta grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha ileri yaşta olduğu görüldü ($69,1 \pm 11,1$ vs. $54,2 \pm 16,8$) ($p<0,001$). Mortalite gerçekleşmesinde cinsiyet farklılığı, sigara kullanımı ve başvuru anındaki hipotansiyonun istatistiksel açıdan etkili olmadığı saptandı ($p>0,05$). Başvuru şikayetleri içinde nefes darlığının ölen hasta grubunda daha fazla, göğüs ağrısı, yan ağrısı ve hemoptizinin ise yaşayan hasta grubunda istatistiksel olarak daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). Ölen hasta grubunda başvuru esnasında taşikardinin daha yüksek oranda olduğu (%36,5 vs. %18,9), ortalama oksijen saturasyonu seviyesinin ise daha düşük olduğu ($92,7 \pm 4,6$ vs. $94,8 \pm 6,6$) görüldü (sırasıyla $p=0,004$ ve $p=0,032$). Komorbiditeler içerisinde ise konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve kanser varlığı ölen hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksek oranlarda görüldü (sırasıyla $p=0,005$ ve $p<0,001$) (Tablo 14).

Tablo 14. PTE sonrası 6 ay içerisinde ölen ve yaşayan hasta gruplarında klinik özelliklerin karşılaştırılması

Değişkenler	Ölen (n=52)	Yaşayan (n=323)	p değeri
Yaş (yıl)	69,1 ± 11,1	54,2 ± 16,8	<0,001
Cinsiyet, kadın	17 (32,7)	130 (40,2)	0,359
Şikayeti			
Nefes darlığı	46 (88,5)	226 (70)	0,006
Göğüs ağrısı	3 (5,8)	68 (21,1)	0,009
Çarpıntı	2 (3,8)	3 (0,9)	0,143
Senkop	0 (0)	9 (2,8)	0,618
Yan ağrısı	11 (21,2)	115 (35,6)	0,041
Hemoptizi	4 (7,7)	64 (19,8)	0,035
Ateş	2 (3,8)	12 (3,7)	1,000
Sigara Kullanımı			0,233
Hiç içmemiş	23 (44,2)	152 (47,1)	
Ex-smoker	8 (15,4)	26 (8)	
Aktif içici	21 (40,4)	145 (44,9)	
Komorbiditeler			
DM	14 (26,9)	53 (16,4)	0,066
HT	17 (32,7)	107 (33,1)	0,951
KAH	4 (7,7)	50 (15,5)	0,138
KKY	10 (19,2)	21 (6,5)	0,005
KOAH	10 (19,2)	40 (12,4)	0,178
Astım	1 (1,9)	12 (3,7)	1,000
Atrial fibrilasyon	5 (9,6)	14 (4,3)	0,161
KBY	2 (3,8)	3 (0,9)	0,143
SVO	2 (3,8)	6 (1,9)	0,307
Tiroid disfonksiyonu	2 (3,8)	18 (5,6)	1,000
Bronşiektazi	2 (3,8)	6 (1,9)	0,307
Kanser varlığı	23 (44,2)	27 (8,4)	<0,001
Taşikardi	19 (36,5)	61 (18,9)	0,004
Hipotansiyon (SAB<100mmhg)	1 (1,9)	10 (3,1)	1,000
Saturasyon	92,7 ± 4,6	94,8 ± 6,6	0,032

Tablodaki veriler ortalama ± standart sapma veya n (%) şeklinde ifade edilmiştir.

Kısaltmalar: DM, diabetes mellitus; HT, hipertansiyon; KAH, koroner arter hastalığı; KKY, konjestif kalp yetmezliği; KOAH, kronik obstruktif akciğer hastalığı; KBY, kronik böbrek yetmezliği; SVO, serebrovasküler olay; SAB, sistolik arteriyel basınç

Altı ay içerisinde gerçekleşen mortalitenin üzerinde etkili olabilecek radyolojik bulguların karşılaştırılması Tablo 15’te gösterilmiştir. Embolinin unilateral veya bilateral olması her iki grupta benzer oranlardaydı. Bununla birlikte, embolinin vasküler lokalizasyonu açısından subsegmenter arter tutulumunun ölen hasta grubunda daha düşük olduğu saptandı (%5,9 vs. %18,5). Ekokardiyografik incelemelerde yaşayan hasta grubunda ortalama EF, ölen hasta grubunda ise sPAB değerleri istatistiksel olarak daha yüksek izlendi (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,007$). Ayrıca sağ boşlukta genişleme ve triküspit yetmezliği oranları da istatistiksel olarak ölen hasta grubunda daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,003$).

Tablo 15. PTE sonrası 6 ay içerisinde ölen ve yaşayan hasta gruplarında radyolojik özelliklerin karşılaştırılması

Değişkenler	Ölen (n=52)	Yaşayan (n=323)	p değeri
Taraf			0,371
Unilateral	34 (65,4)	190 (58,8)	
Bilateral	18 (34,6)	133 (41,2)	
Emboli lokalizasyonu			
Ana pulmoner arter	11 (21,6)	64 (20,8)	0,898
Lober arter	16 (31,4)	115 (37,3)	0,412
Segmental arter	31 (60,8)	188 (61)	0,972
Subsegmental arter	3 (5,9)	57 (18,5)	0,025
Ekokardiyografi			
EF	51,8 ± 12,6	58,4 ± 6,7	<0,001
sPAB	38,0 ± 14,8	30,6 ± 15,1	0,007
Sağ boşlukta genişleme	26 (50)	64 (19,8)	<0,001
Triküspit yetmezliği	21 (40,4)	69 (21,4)	0,003

Tablodaki veriler ortalama ± standart sapma veya n (%) şeklinde ifade edilmiştir.

Kısaltmalar: DM, diabetes mellitus; HT, hipertansiyon; KAH, koroner arter hastalığı; KKY, konjestif kalp yetmezliği; KOAH, kronik obstruktif akciğer hastalığı; KBY, kronik böbrek yetmezliği; SVO, serebrovasküler olay; EF, ejeksiyon fraksiyonu; sPAB, pulmoner arteriyel sistolik basıncı

Altı ay içerisinde gerçekleşen mortalite açısından PTE risk faktörleri ve şiddet skorlamalarının her iki grup arasında yapılan karşılaştırması Tablo 16’da gösterilmiştir. PTE risk faktörleri açısından her iki grupta benzer sonuçlar bulunmuştur ($p>0,05$). Bununla birlikte, sPESI skoruna göre ölen hasta grubunda 45 hastada (%86,5), yaşayan hasta grubunda ise 164 hastada (%50,8) yüksek risk saptanmıştır ($p<0,001$). PESI skoruna göre ise ölen hasta grubunda 41 hastada (%78,8), yaşayan hasta grubunda ise 89 hastada (%27,6) hastada yüksek risk saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 16. PTE sonrası 6 ay içerisinde ölen ve yaşayan hasta gruplarında risk faktörleri ve skorlama sistemlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Ölen (n=52)	Yaşayan (n=323)	p değeri
PTE için risk faktörleri			
İmmobilizasyon	6 (11,5)	26 (8,1)	0,422
Cerrahi öyküsü	3 (5,8)	19 (5,9)	1,000
Travma	1 (1,9)	12 (3,7)	1,000
OKS kullanımı	0 (0)	7 (2,2)	0,600
Trombofili	0 (0)	20 (6,2)	0,090
DVT varlığı	41 (78,8)	259 (80,2)	0,823
VTE öyküsü	47 (90,4)	287 (88,9)	0,743
sPESI skoru			<0,001
Düşük risk	7 (13,5)	159 (49,2)	
Yüksek risk	45 (86,5)	164 (50,8)	
PESI skoru			<0,001
Düşük risk	11 (21,2)	234 (72,4)	
Yüksek risk	41 (78,8)	89 (27,6)	

Tablodaki veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya n (%) şeklinde ifade edilmiştir.
Kısaltmalar: PTE, pulmoner emboli; OKS, oral kontraseptif; DVT, derin ven trombüsü;
VTE, venöz tromboemboli; sPESI, basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi; PESI,
pulmoner emboli şiddet indeksi

Altı ay içerisinde gerçekleşen mortalite açısından gruplararası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 17’de gösterilmiştir. Ölen hasta grubunda medyan hemoglobin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük tespit edildi (11,7 [10,3-13,3] vs. 13,1 [11,8-14,4]). Bunun yanında, ölen hastalarda diğer hemogram parametrelerinden olan nötrofil ve RDW düzeyleri anlamlı şekilde daha yüksek, lenfosit ve eozinofil seviyeleri ise anlamlı şekilde daha düşük saptandı ($p<0,05$). Medyan platelet, MCV ve MPV seviyeleri her iki grupta benzer bulundu ($p>0,05$). Biyokimyasal parametrelerden glukoz, LDH, CRP ve troponin seviyelerinin ölen hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). İnflamatuvar belirteç olarak değerlendirdiğimiz PLR ve NLR seviyeleri de ölen hasta grubunda istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,001$).

Tablo 17. PTE sonrası 6 ay içerisinde ölen ve yaşayan hasta gruplarında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Ölen (n=52)	Yaşayan (n=323)	p değeri
Hemoglobin	11,7 [10,3-13,3]	13,1 [11,8-14,4]	<0,001
Lökosit	10,4 [8,6-14,6]	9,5 [7,7-12,1]	0,050
Nötrofil	8,2 [5,6-8,2]	6,4 [4,7-8,5]	0,003
Lenfosit	1,4 [0,8-2,1]	1,9 [1,3-2,5]	<0,001
Monosit	0,8 [0,5-1,0]	0,8 [0,5-1,1]	0,654
Eozinofil	0,06 [0,01-0,2]	0,14 [0,06-0,26]	0,004
Platelet	288 [208-331]	246 [199-307]	0,150
MCV	85,9 [82,1-88,4]	86,3 [81,6-89,9]	0,773
MPV	9,3 [8,6-9,8]	9,4 [8,8-10]	0,513
PDW	10,6 [9-12]	10,8 [9,6-12,2]	0,168
RDW CV	15,9 [14,3-17,2]	13,6 [12,9-14,9]	<0,001
PCT	0,26 [0,21-0,3]	0,23 [0,18-0,28]	0,07
PLR	205,7 [135,5-356,8]	139,6 [95,9-200,5]	<0,001
NLR	5,46 [3,1-11,5]	3,26 [2,0-5,8]	<0,001
Glukoz	127 [104-178]	112 [98-140]	0,013
Kreatinin	0,78 [0,65-0,98]	0,82 [0,67-0,94]	0,512
LDH	254 [207-355]	209 [161-269]	0,001
CRP	60 [25-116]	35 [12-101]	0,025
D-dimer	3,7 [1,3-8,9]	2,6 [1,4-4,5]	0,198
Troponin, yüksek	34 (66,7)	59 (18,4)	<0,001

Tablodaki veriler medyan [çeyrekler arası genişlik] veya n (%) şeklinde ifade edilmiştir.

Hastalar takip edilen 6 ay boyunca mortalitenin gerçekleştiği dönem aralıklarına göre de değerlendirildi (1 aydannce, 1-3 ay arası ve 3-6 ay arası).özellikle altı aylık mortalitede etkili olduğunu saptadığımız faktörler her dönemdeki mortalite için yeniden değerlendirildi. Erken dönemde mortalite (1 ay içerisinde) gerçekleşen hasta sayısı 25’ti. Bu hastaların klinik ve radyolojik verilerinin karşılaştırılması Tablo 18’de gösterilmiştir.ölen hastaların yaş ortalaması yaşayan hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ($69,7 \pm 12,4$ vs. $55,4 \pm 16,8$). Hastaların başvuru şikayet oranları her iki grupta da benzer bulundu ($p>0,05$). Komorbiditelerden KKY bulunma oranı her iki grupta benzerken, kanser varlığılen hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksek saptandı (%48 vs. %11). Başvuru esnasında taşikardi oranlarılen hasta grubunda daha yüksek, oksijen saturasyonları ise daha düşük tespit edildi ($p<0,05$). Emboli vasküler lokalizasyonu açısından her iki grupta anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Ekokardiyografi de istatistiksel olarak EF ortalaması yaşayan hasta grubunda daha yüksek izlenirken, sağ boşlukta genişleme ve sPAB ortalamasılen hasta grubunda daha yüksek izlendi. PTE şiddet indekslerinden hem sPESI hem de PESI skorlarılen hasta grubunda belirgin şekilde daha yüksek saptandı ($p<0,001$).

Tablo 18. Pulmoner emboli tanısı sonrası bir ay içerisinde ölen ve yaşayan hasta gruplarında klinik ve radyolojik özelliklerin karşılaştırılması

Değişkenler	Ölen (n=25)	Yaşayan (n=350)	p değeri
Yaş (yıl)	69,7 ± 12,4	55,4 ± 16,8	<0,001
Şikayeti			
Nefes darlığı	21 (84)	251 (71,7)	0,247
Göğüs ağrısı	2 (8)	69 (19,7)	0,191
Yan ağrısı	4 (16)	122 (34,9)	0,077
Hemoptizi	1 (4)	67 (19,1)	0,061
Komorbiditeler			
KKY	4 (16)	27 (7,7)	0,141
Kanser varlığı	12 (48)	38 (10,9)	<0,001
Taşikardi	10 (40)	70 (20)	0,024
Saturasyon	92,4 ± 5	94,6 ± 6,5	0,001
Emboli lokalizasyonu			
Ana pulmoner arter	7 (29,2)	68 (20,3)	0,436
Lobar arter	7 (29,2)	124 (37)	0,515
Segmental arter	14 (58,3)	205 (61,2)	0,830
Subsegmental arter	3 (12,5)	57 (17)	0,779
Ekokardiyografi			
EF	49,7 ± 12,6	58,1 ± 7,2	<0,001
sPAB	41,7 ± 13,2	30,8 ± 15,1	<0,001
Sağ boşlukta genişleme	13 (52)	77 (22)	0,002
Triküspit yetmezliği	10 (40)	80 (22,9)	0,086
sPESI skoru			<0,001
Düşük risk	2 (8)	164 (46,9)	
Yüksek risk	23(92)	186 (53,1)	
PESI skoru			<0,001
Düşük risk	20 (80)	110 (31,4)	
Yüksek risk	5 (20)	240 (68,6)	

Tablodaki veriler ortalama ± standart sapma veya n (%) şeklinde ifade edilmiştir.

Kısaltmalar: KKY, konjestif kalp yetmezliği; EF, ejeksiyon fraksiyonu; sPAB, pulmoner arteriyel sistolik basıncı; sPESI, basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi; PESI, pulmoner emboli şiddet indeksi

Erken dönem mortalitede laboratuvar parametrelerinin gruplararası karşılaştırılması Tablo 19’da gösterilmiştir. Ölen hastalarda medyan hemoglobin düzeyi 11,7 [9,9-13,4], yaşayan hastalarda ise 13 [11,6-14,4] olarak tespit edildi ve her iki grupta bu açıdan istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,003$). Nötrofil ve RDW düzeyleri ölen hasta grubunda, lenfosit ve eozinofil düzeyleri ise yaşayan hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,05$). Diğer hemogram parametreleri açısından her iki grup benzer bulundu ($p>0,05$). Ölen hastaların %64’ünde troponin yüksekliği saptanırken yaşayan hastalarda bu oran %22 idi ($p<0,001$). İnflamatuvar belirteçler olan PLR ve NLR seviyeleri de ölen hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksek izlendi (sırasıyla 234,6 [146,9-352] vs. 141,1 [96,4-204,2], $p=0,002$; 7,60 [3,9-16,8] vs. 3,35 [2,1-5,9], $p<0,001$).

Tablo 19. Pulmoner emboli tanısı sonrası bir ay içerisinde ölen ve yaşayan hasta gruplarında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Ölen (n=25)	Yaşayan (n=350)	p değeri
Hemoglobin	11,7 [9,9-13,4]	13 [11,6-14,4]	0,003
Lökosit	10,7 [8,6-15]	9,6 [7,7-12,4]	0,166
Nötrofil	8,7 [6,6-11,8]	6,5 [4,7-8,6]	0,017
Lenfosit	1,0 [0,7-1,9]	1,9 [1,3-2,5]	<0,001
Monosit	0,63 [0,5-1,0]	0,8 [0,6-1,0]	0,307
Eozinofil	0,06 [0,01-0,13]	0,14 [0,05-0,26]	0,002
Platelet	273 [191-315]	250 [200-309]	0,949
MCV	87,2 [81,0-88,6]	86,1 [81,8-89,8]	0,900
MPV	9,6 [8,7-10]	9,4 [8,7-10]	0,417
PDW	11 [9,3-12,1]	10,7 [9,5-12,2]	0,927
RDW CV	16 [14,3-17]	13,7 [12,9-15,3]	<0,001
PCT	0,24 [0,20-0,31]	0,23 [0,18-0,28]	0,409
PLR	234,6 [146,9-352]	141,1 [96,4-204,2]	0,002
NLR	7,60 [3,9-16,8]	3,35 [2,1-5,9]	0,001
Glukoz	138 [106-183]	112 [98-140]	0,009
Kreatinin	0,74 [0,65-0,88]	0,82 [0,67-0,94]	0,200
LDH	270 [212-393]	214 [161-273]	0,006
CRP	53 [31-132]	36 [12-102]	0,028
D-dimer	4,1 [2,2-13,8]	2,7 [1,4-4,8]	0,154
Troponin, yüksek	16 (64)	77 (22,2)	<0,001

Tablodaki veriler medyan [çeyrekler arası genişlik] veya n (%) şeklinde ifade edilmiştir.

Pulmoner emboli tanısı sonrası 1-3 ay arasında ölen hasta sayısı 11'di ve bu hastaların klinik ve radyolojik bulgularının karşılaştırılması Tablo 20'de gösterildi. Erken dönem mortalite izlenen hastalara benzer şekilde bu hastalarda da istatistiksel olarak daha ileri yaş ve daha fazla kanser varlığı oranları olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,011$ ve $p<0,001$). Farklı olarak bu hastalarda taşikardi ve oksijen saturasyonu açısından yaşayan hastalara benzer oranlar söz konusu idi ($p>0,05$). Ekokardiyografide EF, sBAP ve sağ boşlukta genişleme oranları açısından gruplararası anlamlı farklılık izlenmezken, ölen hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksek oranda triküspit yetmezliği bulguları olduğu gözlemlendi (%54,5 vs. %21,8). sPESI ve PESI skorları yine ölen hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,012$, $p=0,001$).

Tablo 20. Pulmoner emboli sonrası 1-3 ay arasında ölen ve yaşayan hasta gruplarında klinik ve radyolojik özelliklerin karşılaştırılması

Değişkenler	Ölen (n=11)	Yaşayan (n=339)	p değeri
Yaş (yıl)	68,3 ± 12,6	55 ± 16	0,011
Şikayeti			
Nefes darlığı	10 (90,9)	241 (71)	0,191
Göğüs ağrısı	0 (0)	69 (20,4)	0,131
Yan ağrısı	3 (27,3)	119 (35,1)	0,754
Hemoptizi	1 (9,1)	66 (19,5)	0,698
Komorbiditeler			
KKY	1 (9,1)	26 (7,7)	0,592
Kanser varlığı	6 (54,5)	32 (9,4)	<0,001
Taşikardi	4 (36,4)	66 (19,5)	0,240
Saturasyon	93,2 ± 3,7	94,7 ± 6,6	0,101
Emboli lokalizasyonu			
Ana pulmoner arter	0 (0)	68 (21)	0,129
Lober arter	3 (27,3)	121 (37,3)	0,752
Segmental arter	7 (63,6)	198 (61,1)	1,000
Subsegmental arter	0 (0)	57 (17,6)	0,222
Ekokardiyografi			
EF	58 ± 8,3	58 ± 7,2	0,753
sPAB	27,5 ± 13,6	30,9 ± 15,1	0,821
Sağ boşlukta genişleme	5 (45,5)	72 (21,2)	0,069
Triküspit yetmezliği	6 (54,5)	74 (21,8)	0,021
sPESI skoru			0,012
Düşük risk	1 (9,1)	163 (48,1)	
Yüksek risk	10 (90,9)	176 (51,9)	
PESI skoru			0,001
Düşük risk	2 (18,2)	238 (70,2)	
Yüksek risk	9 (81,8)	101 (29,8)	

Tablodaki veriler ortalama ± standart sapma veya n (%) şeklinde ifade edilmiştir.

Kısaltmalar: KKY, konjestif kalp yetmezliği; EF, ejeksiyon fraksiyonu; sPAB, pulmoner arteriyel sistolik basıncı; sPESI, basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi; PESI, pulmoner emboli şiddet indeksi

1-3 ay arasında gerçekleşen mortalite açısından grupların karşılaştırılması Tablo 21’de gösterilmiştir. Erken dönem mortalite için hemogram parametrelerinde gruplararası farklılık gösteren hemoglobin, nötrofil, lenfosit, eozinofil ve inflamatuvar belirteç olan PLR ve NLR seviyelerinin 1-3 ay arası mortalitede gruplararası anlamlı farklılık göstermediği görüldü ($p>0,05$). Hemogram parametrelerinde yalnızca RDW seviyesinin ölen hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksek izlenmeye devam ettiği görüldü ($p=0,030$). Biyokimyasal parametrelerden de glukoz, LDH ve CRP seviyelerinin gruplararası benzerlik gösterdiği ($p>0,05$), troponin yüksekliğinin ise ölen hasta grubunda anlamlı yüksekliğini koruduğu görüldü ($p<0,001$).

Tablo 21. Pulmoner emboli tanısı sonrası 1-3 ay arasında ölen ve yaşayan hasta gruplarında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Ölen (n=11)	Yaşayan (n=339)	p değeri
Hemoglobin	12,1 [9,5-13,5]	13 [11,7-14,4]	0,070
Lökosit	8,9 [7,6-14,3]	9,6 [7,7-12,3]	0,965
Nötrofil	6,8 [4,6-12,8]	6,5 [4,8-8,6]	0,805
Lenfosit	1,5 [1,0-2,3]	1,9 [1,3-2,5]	0,392
Monosit	0,64 [0,51-0,80]	0,79 [0,6-1,1]	0,060
Eozinofil	0,04 [0,01-0,18]	0,14 [0,06-0,27]	0,052
Platelet	289 [250-391]	247 [200-307]	0,083
MCV	85,0 [51,9-86,1]	86,3 [81,7-90,0]	0,362
MPV	9,1 [7,9-9,6]	9,4 [8,7-10]	0,205
PDW	10,2 [8-15]	10,7 [9,6-12,2]	0,434
RDW CV	16,3 [13,4-19,8]	13,7 [12,9-15,1]	0,030
PCT	0,26 [0,15-0,3]	0,23 [0,18-0,28]	0,692
PLR	166,6 [114,4-333,0]	140,5 [96,3-203,5]	0,237
NLR	2,6 [2,0-12,5]	3,4 [2,1-5,9]	0,973
Glukoz	114 [104-178]	112 [98-140]	0,417
Kreatinin	0,77 [0,65-0,95]	0,82 [0,67-0,94]	0,564
LDH	242 [200-468]	213 [161-271]	0,230
CRP	76 [33-151]	35 [12-101]	0,120
D-dimer	4,9 [3,1-8,5]	2,6 [1,3-4,52]	0,153
Troponin, yüksek	8 (72,7)	69 (20,4)	<0,001

Tablodaki veriler medyan [çeyrekler arası genişlik] veya n (%) şeklinde ifade edilmiştir.

Mortalitenin PTE sonrası 3-6 ay arasında izlendiği hastalara ait klinik ve radyolojik veriler Tablo 22’de gösterilmiştir. Bu dönemde toplam 16 hastada mortalite gerçekleşti. Ölen hastaların diğer bütün dönemlerde olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha ileri yaşta olduğu gözlemlendi ($69,1 \pm 8$ vs. $54,2 \pm 16$, $p<0,001$). Bu dönemde mortalite izlenen hastalarda başvuru şikayetlerinden nefes darlığının daha yüksek oranda olduğu görüldü ($p=0,047$). KKY ve kanser varlığı oranları da benzer şekilde ölen hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksek oranlarda izlendi (sırasıyla %31 vs. %6,5; %31 vs. %8,4). Taşikardi olması veya embolinin vasküler lokalizasyonu bu dönemdeki hastalarda da her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık oluşturmadı ($p>0,05$). Ekokardiyografik incelemelerde ortalama EF’nin yine ölen hasta grubunda daha düşük olduğu ($p=0,027$), ortalama sPAB seviyelerinin ise daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,023$). Aynı zamanda sağ boşlukta genişleme ölen hasta grubunda %50 oranında, yaşayan hasta grubunda ise %21 oranında saptandı ($p=0,009$). PESI skorunun bütün incelediğimiz dönemlerde olduğu gibi ölen hasta grubunda daha yüksek oranda olduğu saptandı ($p<0,001$). Fakat sPESI skorunun her ne kadar ölen hastalarda daha yüksek oranlarda olduğu izlense de bu farklılığın bu dönemde istatistiksel anlamlı farklılık oluşturmadığı görüldü ($p=0,073$).

Tablo 22. Pulmoner emboli tanısı sonrası 3-6 ay arasında ölen ve yaşayan hasta gruplarında klinik ve radyolojik özelliklerin karşılaştırılması

Değişkenler	Ölen (n=16)	Yaşayan (n=323)	p değeri
Yaş (yıl)	69,1 ± 8	54,2 ± 16	<0,001
Şikayeti			
Nefes darlığı	15 (93,8)	226 (70)	0,047
Göğüs ağrısı	1 (6,3)	68 (21,1)	0,210
Yan ağrısı	4 (25)	115 (35,6)	0,437
Hemoptizi	2 (12,5)	64 (19,8)	0,747
Komorbiditeler			
KKY	5 (31,3)	21 (6,5)	0,004
Kanser varlığı	5 (31,3)	27 (8,4)	0,011
Taşikardi	5 (31,3)	61 (18,9)	0,210
Saturasyon	92,8 ± 4,6	94,8 ± 6,6	0,024
Emboli lokalizasyonu			
Ana pulmoner arter	4 (25)	64 (20,8)	0,752
Lobar arter	6 (37,5)	115 (37,3)	1,000
Segmental arter	10 (62,5)	188 (61)	1,000
Subsegmental arter	0 (0)	57 (17,6)	0,085
Ekokardiyografi			
EF	52,5 ± 14	58,4 ± 6,7	0,027
sPAB	38 ± 16	30 ± 15	0,023
Sağ boşlukta genişleme	8 (50)	64 (19,8)	0,009
Triküspit yetmezliği	5 (31,3)	69 (21,4)	0,357
sPESI skoru			0,073
Düşük risk	4 (25)	159 (49,2)	
Yüksek risk	12 (75)	164 (50,8)	
PESI skoru			<0,001
Düşük risk	4 (25)	234 (72,4)	
Yüksek risk	12 (75)	89 (27,6)	

Tablodaki veriler ortalama ± standart sapma veya n (%) şeklinde ifade edilmiştir.

Kısaltmalar: KKY, konjestif kalp yetmezliği; EF, ejeksiyon fraksiyonu; sPAB, pulmoner arteriyel sistolik basıncı; sPESI, basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi; PESI, pulmoner emboli şiddet indeksi

Pulmoner emboli sonrası 3-6 ay arasında ölen ve yaşayan hasta gruplarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo 23’de gösterilmiştir. Bu dönemde ölen hastalarda hemogram parametrelerinden nötrofil, monosit ve RDW seviyelerinin anlamlı şekilde diğer gruba göre daha yüksek (sırasıyla $p=0,027$, $p=0,039$ ve $p=0,012$), lenfosit seviyesinin ise daha düşük olduğu görüldü ($p=0,039$). Aynı zamanda inflamatuvar belirteç olarak kabul edilen PLR ve NLR seviyelerinin de ölen hasta grubunda daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla 200 [138-375,2] vs. 139,6 [95,9-200,5], $p=0,023$; 5,2 [3,5-11,5] vs. 3,2 [2,0-5,8], $p=0,004$). Biyokimyasal parametrelerden ise yalnızca troponin yüksekliği ölen hastalarda istatistiksel olarak daha yüksek oranlarda izlendi (%62,5 vs. %18,3, $p<0,001$).

Tablo 23. Pulmoner emboli tanısı sonrası 3-6 ay arasında ölen ve yaşayan hasta gruplarında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Ölen (n=16)	Yaşayan (n=323)	p değeri
Hemoglobin	12,0 [10,4-13,2]	13,1 [11,8-14,4]	0,065
Lökosit	11,2 [8,9-16,0]	9,5 [7,7-12,1]	0,070
Nötrofil	8,4 [6,3-13,0]	6,5 [4,7-8,5]	0,027
Lenfosit	1,5 [0,96-1,9]	1,9 [1,3-2,5]	0,030
Monosit	1,0 [0,8-1,2]	0,8 [0,6-1,1]	0,039
Eozinofil	0,17 [0,03-0,29]	0,14 [0,06-0,26]	0,796
Platelet	289 [220-325]	246 [199-307]	0,295
MCV	86 [83-89]	86 [81-89]	0,923
MPV	9,1 [8,5-9,8]	9,4 [8,8-10]	0,291
PDW	9,6 [8,7-11,6]	10,8 [9,6-12,2]	0,081
RDW CV	15,6 [14,2-17,3]	13,6 [12,9-14,9]	0,012
PCT	0,27 [0,25-0,29]	0,23 [0,18-0,28]	0,046
PLR	200 [138-375,2]	139,6 [95,9-200,5]	0,023
NLR	5,2 [3,5-11,5]	3,2 [2,0-5,8]	0,004
Glukoz	121 [95-170]	112 [98-140]	0,539
Kreatinin	0,88 [0,62-1,1]	0,82 [0,67-0,94]	0,417
LDH	244 [206- 366]	209 [161-269]	0,073
CRP	39 [13-99]	35 [12-101]	0,941
D-dimer	2,4 [1,0-4,3]	2,7 [1,4-4,6]	0,711
Troponin, yüksek	10 (62,5)	59 (18,3)	<0,001

Tablodaki veriler medyan [çeyrekler arası genişlik] veya n (%) şeklinde ifade edilmiştir.

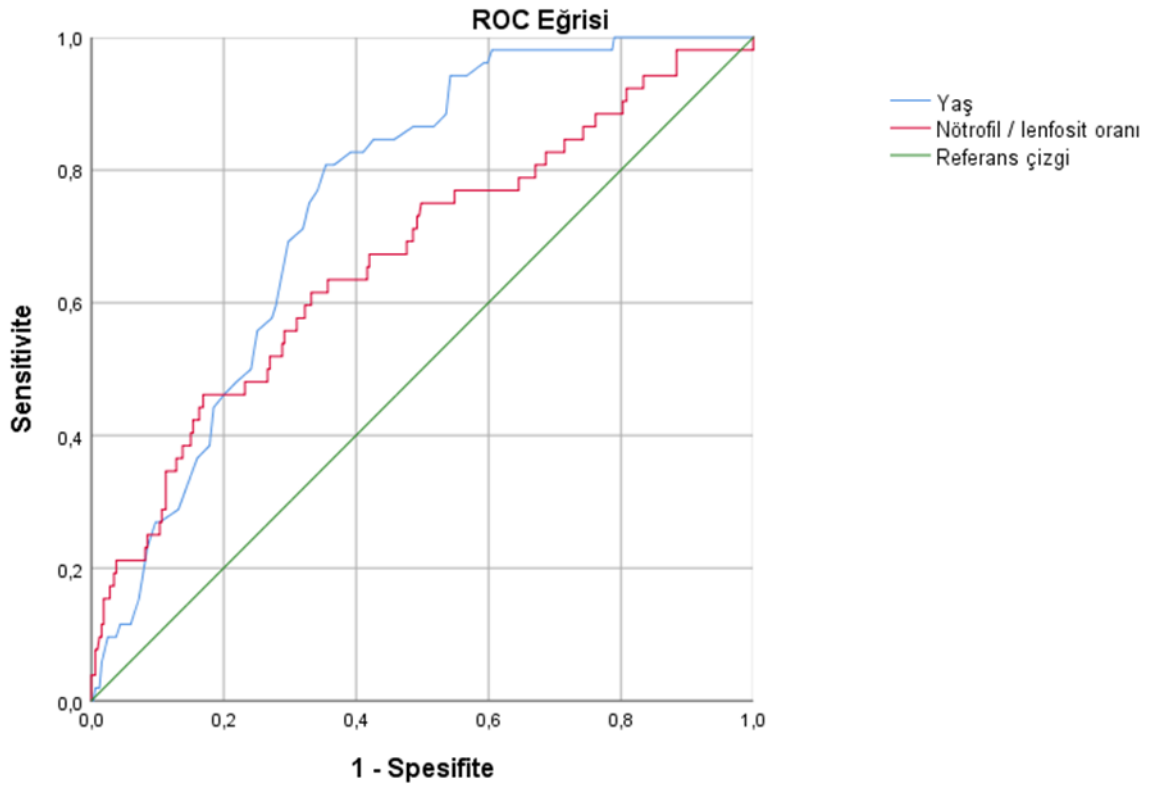
Pulmoner emboli sonrası 6 aylık dönemde mortalitenin gerçekleşmesini öngörebilecek bağımsız faktörlerin belirlenmesi amacı ile lojistik regresyon analizi uygulandı. Bu analize özellikle çalışmamızda bütün mortalite dönemlerinde en çok istatistiksel anlamlı farklılıklar gözlenen parametreler dahil edildi. Yaş, troponin yüksekliği, kanser varlığı, RDW, PLR ve NLR düzeyleri, sPESI ve PESI skorlarının tek değişkenli analizde mortaliteyi öngörmeye etkili olduğu bulundu ($p<0,05$). Bu faktörlerle çok değişkenli indirgenmiş analiz yapıldığında ise; ileri yaş (odds oranı [OR] = 1,05; %95 güvenlik aralığı (CI) = 1,01-1,09 ; $p=0,015$), troponin yüksekliği (OR=0,16; %95 CI = 0,06-0,41 ; $p<0,001$), kanser varlığı (OR=0,09 ; %95 CI = 0,03-0,28 ; $p<0,001$) ve artmış NLR seviyesinin (OR = 1,1 ; %95 CI = 1,0-1,2 ; $p=0,045$) PTE sonrası 6 ay içerisinde mortalite üzerine bağımsız prediktörler olduğu tespit edildi (Tablo 24).

Tablo 24. Altı aylık mortalite açısından risk faktörlerinin belirlenmesi

Değişkenler	Univariable Analiz		Multivariable Analiz	
	OR – (%95 CI)	p değeri	OR - %95 CI	p değeri
Yaş	1,06 – (1,04-1,08)	<0,001	1,05 – (1,01-1,09)	0,015
Troponin yüksekliği	0,11 – (0,05-0,21)	<0,001	0,16 – (0,06-0,41)	<0,001
Kanser varlığı	0,11 – (0,05-0,22)	<0,001	0,09 – (0,03-0,28)	<0,001
RDW	1,4 – (1,21-1,61)	<0,001	1,1 – (0,9-1,4)	0,155
PLR	1,00 – (1,00-1,01)	0,010	0,99 – (0,99-1,01)	0,134
NLR	1,05 – (1,02-1,08)	0,001	1,1 – (1,0-1,2)	0,045
sPESI, yüksek risk	0,16 – (0,07-0,37)	<0,001	1,40 – (0,40-4,75)	0,616
PESI, yüksek risk	0,10 – (0,05-0,20)	<0,001	0,61 – (0,21-1,80)	0,372

Kısaltmalar: OR, odds ratio; CI, güvenlik aralığı; PLR, platelet-lenfosit oranı; NLR, nötrofil-lenfosit oranı; sPESI, basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi; PESI, pulmoner emboli şiddet indeksi

Mortalite üzerine bağımsız prediktörler olarak belirlediğimiz parametrelerden yaş ve NLR için en uygun cut-off değerinin belirlenmesi için ROC analizi yapıldı (Şekil 2). Yaş için en uygun cut-off değeri 61,5 olarak belirlendi ve bu değerin sensitivitesi %80, spesifitesi ise %65 saptandı (AUC:0,755; %95 CI: 0,697- 0,813; $p<0,001$). NLR için en uygun cut-off değeri olan 5.1 seviyesinin sensitivitesi %56, spesifitesi ise %71 olarak saptandı (AUC: 0,668; %95 CI: 0,585 - 0,752; $p<0,001$).



Şekil 2. Pulmoner tromboemboli tanısı sonrası 6 ay içerisinde mortalite gelişmesi üzerine yaş ve nötrofil/lenfosit oranı parametrelerinin ROC analizi grafiği.

4.3. KLİNİK PARAMETRELERİN sPESI SKORUNA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI VE KORELASYONU

Çalışmamızda sPESI skor gruplarına göre (düşük-yüksek risk) göre özellikle incelediğimiz laboratuvar parametreleri ve mortalite oranlarının karşılaştırılması ve aynı zamanda sPESI skoru ile mortaliteyi öngörmede etkili olabileceğini düşündüğümüz parametrelerin korelasyonu analiz edildi.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların sPESI skoruna göre 166'sı (%44,3) düşük risk, 209'u (%55,7) yüksek risk grubundaydı. Hemogram parametrelerinde hemoglobin ve lenfosit düzeyleri düşük risk grubunda anlamlı şekilde daha yüksek izlendi ($p<0,05$). Bunun yanında RDW düzeyleri ve inflamatuvar belirteç olan NLR düzeyleri yüksek risk grubunda düşük risk grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek izlendi ($p<0,05$). Başvuru esnasında troponin yüksekliği bulunan hastaların çoğu yüksek risk grubunda bulunmaktaydı (%34 vs. %13, $p<0,001$). Aynı zamanda yüksek risk grubunda ekokardiyografik sBAP değerleri daha yüksekti ($p<0,001$). sPESI grupları ve mortalite oranları karşılaştırıldığında erken dönem mortalite düşük risk grubunda sadece 2 (%1.2) hastada yüksek risk grubunda ise 23 (%11) hastada mevcuttu ($p<0,001$). Altı aylık total mortalite açısından da yine yüksek risk grubunda ölüm oranları anlamlı şekilde daha yüksekti (%21 vs. %4, $p<0,001$) (Tablo 25).

Tablo 25. sPESI risk gruplarına göre hastaların karşılaştırılması

Değişkenler	Düşük risk (n=166)	Yüksek risk (n=209)	p değeri
Hemoglobin	13,3 [11,9-14,5]	12,6 [11,1-14]	0,001
Nötrofil	6,5 [4,7-8,4]	6,8 [4,9-9,3]	0,123
Lenfosit	1,96 [1,45-2,62]	1,64 [1,04-2,36]	0,001
Platelet	252 [208-323]	245 [189-309]	0,135
MCV	85,4 [81,8-89,4]	86,7 [81,6-90]	0,155
MPV	9,3 [8,7-10]	9,5 [8,8-10]	0,319
PDW	10,9 [9,9-12]	10,6 [9,4-12,2]	0,315
RDW CV	13,3 [12,7-14,6]	14,2 [13,3-16]	<0,001
PLR	134,3 [96,9-190,4]	154,7 [98,1-237,3]	0,066
NLR	3,13 [1,98-5,14]	3,88 [2,38-7,66]	0,005
Troponin, yüksek	22 (13,3)	71 (34,3)	<0,001
sBAP	27 [22-33]	33 [25-45]	<0,001
Mortalite, 1. ay	2 (1,2)	23 (11,0)	<0,001
Mortalite total	7 (4,2)	45 (21,5)	<0,001

Tablodaki veriler medyan [çeyrekler arası genişlik] veya n (%) şeklinde ifade edilmiştir.

Korelasyon analizinde sPESI skorunun nötrofil, RDW, PLR, NLR ve sPAB düzeyleri ile pozitif yönde istatistiksel anlamlı korelasyonu olduğu saptandı ($p<0,05$). Bunun yanında sPESI skoru ile lenfosit düzeylerinin negatif yönde istatistiksel anlamlı korelasyonu mevcuttu ($p<0,001$) (Tablo 26).

Tablo 26. sPESI skorunun çeşitli parametrelerle korelasyonu

	sPESI skoru	
	rho	p değeri
Nötrofil	0,105	0,043
Lenfosit	-0,191	<0,001
Platelet	-0,086	0,099
MCV	0,080	0,170
MPV	0,075	0,150
PDW	-0,045	0,438
RDW CV	0,256	<0,001
PLR	0,109	0,037
NLR	0,174	0,001
sBAP	0,281	<0,001

4.4. KTEPH GELİŞMESİNDE ETKİLİ OLABİLECEK FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Çalışmamıza dahil edilen 375 hastanın 18'ine (%4,8) takiplerde KTEPH tanısı konuldu. Bu hastaların verileri diğer hastalarla karşılaştırıldı. KTEPH tanısı konan hastaların yaş ortalaması $58,8 \pm 17$ iken diğer hasta grubunun yaş ortalaması $56,2 \pm 16$ idi ($p=0,514$). Gruplarda erkeklerin oranı daha fazla olsa da cinsiyet oranı açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,805$). Hastaların kan grupları '0' olanlar ve '0' olmayanlar şeklinde ayrılarak incelemeye alındı ve her iki hasta grubunda da kan grubu oranları açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,303$). Sigara kullanımı, komorbiditeler, başvuru esnasındaki oksijen saturasyonu, pulmoner embolinin tarafı veya vasküler lokalizasyonu açısından her iki grupta benzer oranlar mevcuttu ($p>0,005$). Hastaların ekokardiyografik değerlendirmelerinden elde edilen veriler kıyaslandığında EF, sağ boşluk genişleme oranları ve triküspit yetmezliği bulguları açısından gruplararası istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Fakat sPAB düzeyleri açısından her iki grupta anlamlı farklılık izlendi. sPAB değerleri hem nicel değişken olarak hem de >60 mmHg ve <60 mmHg olmak üzere iki alt grup haline getirilerek hasta grupları arasında karşılaştırıldı. KTEPH grubunda ortalama sPAB düzeyi PTE grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek izlendi ($47,7 \pm 19,9$ vs. $30,8 \pm 14,6$, $p=0,005$). Ayrıca sBAP >60 mmHg olan hasta oranı yine KTEPH grubunda anlamlı şekilde daha yüksekti (%22 vs. %3, $p=0,005$) (Tablo 27).

Tablo 27. KTEPH gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında klinik ve radyolojik özelliklerin karşılaştırılması

Değişkenler	KTEPH (n=18)	PTE (n=357)	p değeri
Yaş (yıl)	58,8 ± 17	56,2 ± 16	0,514
Cinsiyet			0,805
Erkek	10 (55,6)	218 (61,1)	
Kadın	8 (44,4)	139 (38,9)	
Kan grubu			0,303
‘0’ dışı kan grubu	15 (83,3)	255 (71,4)	
‘0’ kan grubu	3 (16,7)	102 (28,6)	
Sigara Kullanımı			0,232
Hiç içmemiş	12 (66,7)	163 (45,7)	
Ex-smoker	1 (5,6)	33 (9,2)	
Aktif içici	5 (27,8)	161 (45,1)	
Komorbiditeler			
DM	2 (11,1)	65 (18,2)	0,751
HT	8 (44,4)	116 (32,5)	0,311
KAH	3 (16,7)	51 (14,3)	0,732
KKY	0 (0)	31 (8,7)	0,382
KOAH	4 (22,2)	46 (12,9)	0,279
Astım	1 (5,6)	12 (3,4)	0,478
Atrial fibrilasyon	2 (11,1)	17 (4,8)	0,230
Tiroid disfonksiyonu	0 (0)	20 (5,6)	0,612
Kanser varlığı	1 (5,6)	49 (13,7)	0,487
DVT varlığı	5 (27,8)	70 (19,6)	0,374
VTE öyküsü	4 (22,2)	37 (10,4)	0,121
Saturasyon	93,1 ± 8	94,5 ± 6,3	0,973
Taraf			0,141
Unilateral	14 (77,8)	210 (58,8)	
Bilateral	4 (22,3)	147 (41,2)	
Emboli lokalizasyonu			
Ana pulmoner arter	6 (37,5)	69 (20,1)	0,114
Lober arter	9 (56,3)	122 (35,6)	0,113
Segmental arter	7 (43,8)	212 (61,8)	0,190
Subsegmental arter	2 (12,5)	58 (16,9)	1,000
Ekokardiyografi			
EF	62,7 ± 11,2	57,5 ± 7,7	0,240
sPAB	47,7 ± 19,9	30,8 ± 14,6	0,005
sPAB > 60 mmHg	4 (22,2)	12 (3,4)	0,005
Sağ boşlukta genişleme	7 (38,9)	83 (23,2)	0,156
Triküspit yetmezliği	7 (38,9)	83 (23,2)	0,156

Tablodaki veriler ortalama ± standart sapma veya n (%) şeklinde ifade edilmiştir.

Kısaltmalar: DM, diabetes mellitus; HT, hipertansiyon; KAH, koroner arter hastalığı; KKY, konjestif kalp yetmezliği; KOAH, kronik obstruktif akciğer hastalığı; DVT, derin ven trombüsü; VTE, venöz tromboemboli; EF, ejeksiyon fraksiyonu; sPAB, pulmoner arteriyel sistolik basıncı

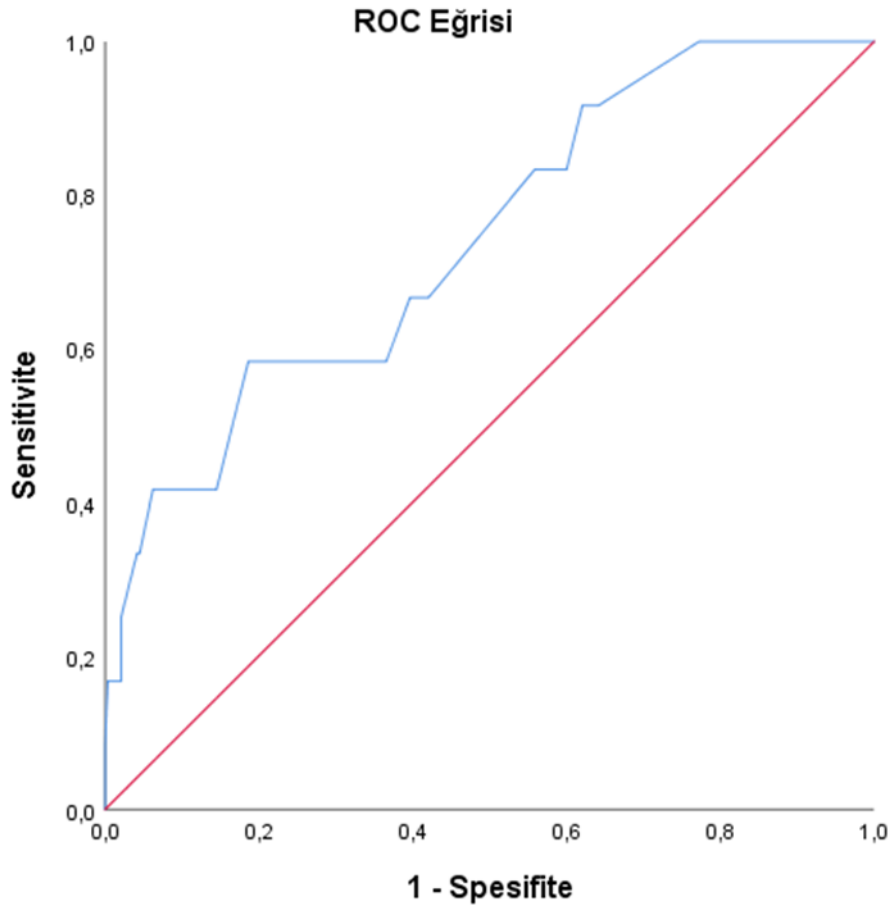
Laboratuvar parametrelerinin KTEPH ve PTE hasta gruplarında karşılaştırılması Tablo 28’de gösterilmiştir. Gerek herhangi bir hemogram parametresinde gerekse inflamatuvar belirteç olarak kabul ettiğimiz PLR ve NLR seviyelerinde gruplararası istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$). Ayrıca d-dimer seviyeleri de her iki grupta benzer bulunmuştur ($p=0,930$).

Tablo 28. KTEPH gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	KTEPH (n=18)	PTE (n=357)	p değeri
Hemoglobin	13,6 [12,6-14,7]	12,9 [11,4-14,2]	0,208
Lökosit	10,3 [6,9-13,1]	9,7 [7,8-12,4]	0,575
Nötrofil	6,8 [4,6-9]	6,6 [4,8-8,8]	0,834
Lenfosit	2,3 [1,5-3,2]	1,8 [1,2-2,4]	0,067
Monosit	0,82 [0,54-1,30]	0,78 [0,57-1,10]	0,469
Eozinofil	0,08 [0,06-0,13]	0,14 [0,05-0,25]	0,270
Platelet	254 [194-313]	250 [201-311]	0,814
MCV	87,9 [84,2-89,5]	86,1 [81,6-89,8]	0,292
MPV	9,1 [8,4-10,1]	9,4 [8,8-10]	0,393
PDW	10,2 [9,5-15,2]	10,8 [9,5-12,1]	0,682
RDW CV	13,6 [13,3-16,1]	13,8 [12,9-15,5]	0,407
RDW SD	44,2 [41,2-49,8]	43,4 [39,9-46,9]	0,378
PCT	0,22 [0,17-0,27]	0,24 [0,18-0,29]	0,642
PLR	114,6 [87,6-150,3]	146,5 [98,1-219,8]	0,090
NLR	3,0 [1,6-5,4]	3,6 [2,2-6,3]	0,238
D-dimer	2,9 [1,4-5,9]	2,8 [1,4-5,0]	0,930

Tablodaki veriler median [çeyrekler arası genişlik] veya n (%) şeklinde ifade edilmiştir.

KTEPH hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksek izlenen sPAB düzeyi için cut off belirleme amacı ile ROC analizi yapıldı (Şekil 3). En yüksek sensitivite ve spesifite düzeyinin oluştuğu cut off değeri 41,5'ti. Bu değerin sensitivitesi %58, spesifitesi ise %81 olarak tespit edildi (AUC: 0,740 ; %95 CI: 0,596-0,885 ; p=0,005).



Şekil 3. KTEPH gelişmesi açısından ekokardiyografik sPAB düzeyinin ROC analiz grafiği.

5. TARTIŞMA

PTE ve uzun dönem komplikasyonu olabilen KTEPH, teşhis konulmada güçlükler yaşanabilen yüksek morbidite ve mortaliteye sahip ciddi kardiyovasküler hastalıklardır. Akut PTE’de yakın dönem mortaliteyi tahmin etmekte kullanılan PESI, sPESI gibi skorlamalar mevcuttur (108). Uzun dönem mortaliteyi gösterecek ve akut PTE sonrası KTEPH gelişebilecek hastaları saptamak için ise yüksek duyarlılığı olan bir biyobelirteç veya risk skorlaması mevcut değildir. Çalışmamızda akut PTE sonrası gelişen mortalite; pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI ve sPESI) ve rutin kan tetkiklerinde kolaylıkla ulaşılabilen inflamatuvar belirteçler ile predikte edilmeye çalışıldı. Ayrıca KTEPH gelişimine katkısı olabilecek parametreler incelendi.

Gelişmiş tanı yöntemleri ve tedavi yöntemleri olmasına rağmen akut PTE'nin ölüm oranı yaklaşık %8-30'dur (6). Hastanede ani ölümlerin en sık nedeni olarak 100.000 hastada 60-70 sıklıkla PTE olarak raporlanmıştır (126). Amerika Birleşik Devletleri'nde PTE, yıllık yaklaşık 100.000 ölüme neden olurken, Avrupa'da ise yılda 300.000 ölüme neden olmaktadır (127,128). Gupta ve arkadaşlarının masif, submasif ve düşük riskli PTE sonrası uzun dönem mortaliteyi araştıran çalışmalarında sırasıyla hastaların mortalite oranları %71,4, %44,5 ve %28,1 olarak bulunmuştur. Ölümler en sık %29,7 oranı ile malignite olan grupta gerçekleşmiştir (129). Ng ve arkadaşları yaptıkları retrospektif kohort çalışmalarında akut PTE atağı sonrası 4 yıllık takipte mortalite oranını % 3,5 olarak saptamışlardır (130). Tuncay ve arkadaşlarının akut PTE tanılı 65 yaş üstü hastalarda sPESI'nin mortalite tahminindeki etkisini araştıran retrospektif kohort çalışmalarında çalışmaya alınan 303 akut PTE tanılı hastanın %35'i 65 yaş üstüydü. Bu çalışmada 30 gün ve 90 günlük ölüm oranı sırasıyla %3,6 ve %8,9 olarak bulundu (131). Bizim çalışmamızda 6 aylık toplam mortalite oranımız %13,8 idi. 1. ay mortalitesi ise %6,6 idi. Mortalite oranları arasındaki bu farklılığın bazı çalışmalarda komorbiditelerin ölüm nedeni olarak gösterilmesinden, çalışmaya alınan hastalardaki emboli şiddetinin ve yaşların farklı olmasından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

PTE şüphesi oluşturan senkop gibi bazı klinik belirtiler mevcuttur. Roncon ve arkadaşları, senkop/ presenkoplu PTE hastalarında 30 günlük tüm nedenlere bağlı

mortalitenin daha yüksek olduğunu göstermiştir (132). Ancak bu kliniğe sahip olan hastalar hemodinamisi instabil hasta grubu olduğundan mortalitenin yüksek olması beklenen bir sonuçtur. Çalışmamızda en sık klinik semptom ölen ve ölmeyen grupta nefes darlığı olarak saptandı. Her iki grup arasında klinik semptomlar değerlendirildiğinde mortalite açısından farklılık saptanmamıştır.

PTE genel insidansı erkeklerde daha yüksektir. Erkeklerde 100.000'de 56 iken kadınlarda 100.000'de 48'dir (133). İnsidans, özellikle kadınlarda yaşla birlikte artar, 75 yaşından sonra 100.000'de 500 den fazladır (134). Çalışmamızda yaş ortalaması 56.3 ± 16.9 olup PTE literatür ile uyumlu olarak erkeklerde daha sık olarak bulunmuştur.

Arteriyel hastalık insidansında cinsiyet farklılıkları daha fazla araştırılmasına rağmen venöz tromboembolizmde (VTE) cinsiyet farklılıklarını karşılaştıran az sayıda çalışma vardır (135–137). Cinsiyetler arasındaki fark, trombotik ve fibrinolitik aktivitedeki farklılıklarla veya akciğerdeki hastalığın yaygınlığındaki farklılıklarla ilgili olabilir (138).

Barrios ve arkadaşları akut semptomatik pulmoner emboli ile başvuran hastalarda hastalığın özelliklerinde ve sonuçlarında cinsiyete bağlı farklılıkları incelemek amaçlı yaptıkları akut PE tanısı konan 2.096 hastayı içeren retrospektif kohort çalışmasında, hemodinamik olarak stabil kadınlarda mortalitenin izlem sırasında erkeklere kıyasla 1,6 kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır (139). Bu farklılık 65 yaş üstü yaş grubunda anlamlı olarak daha fazla kadın hasta bulunmasından kaynaklanmış olabilir. Biz ise çalışmamızda cinsiyetin mortalite ile herhangi bir ilişkisini tespit edemedik.

Kanserli hastalar, prokoagülan aktiviteye sahip maddelerin (örn. doku faktörü ve kanser prokoagülan) üretimi nedeniyle sıklıkla yüksek pıhtılaşma eğilimine sahiptir. PTE için yüksek risk nedeni olan kanserler hematolojik maligniteler, akciğer, beyin, pankreas kanseri ve gastrointestinal sistem kaynaklı kanserlerdir. Kanser türlerine göre PTE gelişme riski değişmektedir (36). Tümör tipine ek olarak tümörün yeri ve evresi, hastanın komorbiditeleri ve kanser tedavisi VTE riskini belirler (33,37). Bazı tümörler büyük damarlara bası yaparak veya direkt damar invazyonuyla VTE ye neden olabilirler. Renal hücreli karsinomlar %5-9 oranında Vena cava inferioru infiltre

ederek VTE'ye neden olurlar (38). Hepatosellüler karsinomlar hepatik vene bası veya invazyon yoluyla, geniş mediastinal tümörler ve aksiller lenfadenopatiler üst ekstremitelerine bası yaparak tromboza neden olabilirler (39). Çalışmamızda 50 hastada malignite mevcuttu. Hastaların 33 (%66)'ünde akciğer kanseri mevcuttu. Akciğer kanseri dünya çapında kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. VTE ile akciğer kanseri arasında bir ilişki olduğunu gösteren önemli veriler mevcuttur (140,141). PTE ve akciğer kanseri arasındaki ilişki hakkında sınırlı bilgiye sahibiz. Özellikle insidans hakkındaki bilginin yetersiz oluşu VTE 'nin PTE veya DVT ayrımı yapılmadan bildirilmiş olmasından kaynaklanabilir. Bir başka neden de akciğer kanserli hastada gelişen solunum sıkıntısı nedeninin öncelikle eşlik eden plevral efüzyon, pnömoni gibi nedenlere bağlanması bu nedenle PTE tanılarının gözden kaçırılması olabilir.

Kardiyak troponin miyokardiyal nekrozu göstermede oldukça hassas bir biyobelirteçtir (142). Tanabe ve arkadaşlarının akut PE de akut faz reaktanları ve biyokimyasal parametrelerle pulmoner emboli prognozu arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında troponin yüksek vakaların 30 günlük ölüm oranı %10,3 olup troponin normal vakaların oranının yaklaşık 5 katıydı. 30 günlük mortalite için kalitatif troponin testinin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri ise sırasıyla %66,7, %73,3, %10,3 ve %97,9 idi (143). Troponin-T nin PTE'ye bağlı akut ve uzun dönem mortalite tahminindeki etkisini araştıran retrospektif çalışmalarında Ng ve arkadaşları troponin-T yüksekliğinin akut PE'de sağ ventrikül işlev bozukluğunu gösterdiğini, $3,8 \pm 2,4$ yıllık takipte uzun dönem mortaliteyi de öngörebildiğini saptamışlardır (144). Konsantinides ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada yüksek troponin düzeyleri olan vakalarda hastane içi ölümlerin daha yaygın olduğu bildirmişlerdir (56). Çalışmamızda troponin ölçümü yıllara göre farklı kantitatif ve kalitatif yöntemlerle yapılmıştı. Yöntem farklılıklarından kaynaklanan farklı eşik değerlerin olması nedeniyle troponin düzeyi nicel olarak belirtilmemiştir. Ancak akut PTE sonrası mortalitede troponin yüksekliği bağımsız prediktör olarak bulunmuştur.

Akut PTE'li hastalar sıklıkla kronik kardiyopulmoner hastalıklar ve malignite gibi altta yatan önemli komorbiditelere sahiptir (130). Talay ve arkadaşları, Gül ve arkadaşları, Pazarlı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda PTE'li hastalara en sık

eşlik eden komorbidite hipertansiyon olarak kaydedilmiştir (145–147). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en sık komorbiditeler sırasıyla yüzde değerleriyle hipertansiyon %33,1, diyabet %17, koroner arter hastalığı %14, KOAH ve malignite varlığı eşit olarak %13 idi.

PTE tanılı hastalara genellikle kan basıncı, Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI), sağ ventrikül aşırı yüklenmesine bağlı EKO bulguları, alt ekstremitte venöz Doppler USG, BTPA görüntüleri ve RV iskemisini gösteren biyobelirteçlere göre risk sınıflaması yapılır (148). PESI, sPESI kolay uygulanabilirliği açısından sıklıkla kullanılan skorlamalardır. Yüksek duyarlılığa sahip olsa da yalnızca klinik parametreleri içermesi nedeniyle limitasyonlar içermektedir. sPESI yüksek duyarlılığa ancak düşük özgüllüğe sahiptir (149,150). Skor radyolojik parametreleri, EKO bulgularını ve inflamatuvar sürecin ağırlığını gösterebilecek parametreleri içermez. Lankeit ve arkadaşları, PTE'li hastalarda 30 günlük mortalitenin öngörüsünde sPESI'nin %94 duyarlılığa ve %40 özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir (151).

Bazı çalışmalarda, BTPA bulgularına ve klinik değerlere dayalı olarak yeni PTE skorlamaları oluşturulmaya çalışılmıştır. Bova ve arkadaşları, hem klinik hem de radyolojik özellikleri içeren sistolik kan basıncı 90 ila 100 mm Hg (2 puan), kalp hızı ≥ 110 atım/dk (1 puan), troponin yüksekliği (2 puan) ve ekokardiyografik veya BTPA'da sağ kalp disfonksiyonu (2 puan) olacak şekilde bir skor (Bova skoru) oluşturmuşlardır. PTE sonrası ölüm, PTE ile ilgili komplikasyon oranları (hemodinamik kollaps veya PTE rekürrensi) sırasıyla Bova risk skoru hastane içi ve 30 günlük oranları göstermek üzere ≤ 2 olan hastalarda %3.7 ve %4, Bova risk skoru 3-4 olan hastalarda %15 ve %18, Bova risk skoru ≥ 5 olan hastalarda %37 ve %42 dir (152). Klinik ve laboratuvar parametreleriyle oluşturulan bir diğer skorlama sistemi FAST skorlamasıdır. H-FAB veya troponin-T, senkop, taşikardi parametreleri puanlandırılarak risk grupları oluşturulur (64). Hobohm ve arkadaşları akut pulmoner emboli tanılı normotansif hastaların risk sınıflandırması için FAST prognostik skorun doğrulanması adlı yaptıkları çalışmada, Bova skorunun en yüksek riskli hasta grubunu belirlemede başarısız olduğunu belirtmişlerdir (153).

Surov ve arkadaşları akut PTE sonrası 30 günlük mortaliteyi tahmin etmek için temel klinik ve radyolojik bulguların kombinasyonunu kullandıkları çalışmalarında bir

skorlama sistemi oluşturmışlardır (Pulmoner Emboli Mortalite Skoru): sPESI >2 puan (1 puan), pH <7,35 (1 puan), minimal diyastolik kan basıncı <45 mm Hg (1 puan), IVC reflüsü (1 puan) ve vazopressör ihtiyacı (2 puan). 3 puanın üzerinde olan hastalarda 30 günlük mortalite daha yüksek bulundu (duyarlılık: %84,9, özgüllük: %83,0, pozitif tahmin değeri: %51,8, negatif tahmin değeri: %96,2). Yaptıkları çalışmada skorlama sistemlerinin PTE'li hastalarda 30 günlük mortaliteyi belirlemede sPESI'den daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir (154). Bizim çalışmamızda 1. ve 3. ay mortaliteyi öngörmede sPESI VE PESI anlamlı iken 3-6. ay arasında sPESI mortaliteyi öngörmede anlamlı saptanmadı. Aynı zamanda mortalitenin bağımsız prediktörü değildi.

PTE'li 748 hastayı kapsayan iki prospektif çalışmadan elde edilen verilerde, proksimal PTE'li hastalarda ve subsegmental PTE'li hastalarda benzer mortalite oranları (yüzde 10'a karşı yüzde 7) bildirildi (155). Irmak ve arkadaşları akut pulmoner emboli hastalarında trombüsün vasküler lokalizasyonu ve trombüs yaygınlığının hastalık şiddeti ile korelasyonunu araştırdıkları çalışmalarında, trombüs anatomik yerleşiminin ve yaygınlığının yüzdesine dayanan basitleştirilmiş Mastora skorlamasıyla pulmoner arter yatağındaki tıkanıklık oranının risk sınıflandırması ile pozitif korele olduğu ve sistolik kan basıncı ile negatif korele olduğunu, proksimale gittikçe mortalite riskinin arttığını bulmuşlardır (156). Çalışmamızda emboli lokalizasyonu ana pulmoner, lobar, segmental ve subsegmental arter olarak sınıflandırıldı ve aylara göre mortaliteler arasında yalnızca emboli lokalizasyonları karşılaştırıldığında lokalizasyonun herhangi bir önemi olmadığı görüldü. Ölen ve yaşayan grup karşılaştırıldığında ise yalnızca subsegmental arter tutulumu ölenlerde daha az, yaşayan grupta daha fazlaydı.

Akut PTE'de sistemik prokoagülatör ve proinflamatuvar faktörler kritik faktörlerdir. Akut PE'deki inflamatuvar yanıtı doğrulayan ve bu tür vakalarda tanı ve prognozda inflamatuvar belirteçlerin değerini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (157). Bu inflamatuvar belirteçler rutin laboratuvar çalışmalarından kolaylıkla elde edilebilir ve sistemik inflamasyon durumuyla ilgili yol gösterici olabilir. Akut PTE geliştiğinde trombositlerden ve lökositlerden kaynaklanan prokoagülan ve proinflamatuvar faktörlerin seviyeleri artar (158). Oluşan akut inflamatuvar yanıt, trombosit aktivasyonunda ve nötrofil düzeyinde bir artışa yol açar ve bu durum akut PTE ile

başvuran hastalarda kötü prognoz ve kısa süreli mortalite ile ilişkilendirilmiştir (159). Lenfopeni genellikle miyokard enfarktüsü ve PTE gibi akut stres durumlarında artan kortikosteroid düzeyine ikincil olarak ortaya çıkar ve kötü kardiyovasküler sonuçlarla ilişkilidir (160). PLR, kardiyovasküler hastalık, kanser, periferik arter hastalığı gibi çeşitli inflamatuvar hastalıklarda mortaliteyi tahmin etmek için hem agregasyon hem de inflamatuvar yolaklar hakkında bilgi sağlayan ve tek başına trombosit veya lenfosit sayılarını entegre eden yeni bir prognostik belirteçtir (161,162). Nötrofillerin aterosklerotik süreçte de inflamatuvar yanıtta önemli rolü vardır (163).

PTE patogenezinde enflamasyon ve endotel hasarı önemli rol oynadığından PLR ve NLR hastalık prognozunu öngörmeye kullanılabilir. PLR ve NLR nin kardiyovasküler hastalıkların prognozunda önemli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (164). Kundi ve arkadaşlarının akut PTE’de PLR düzeyi ile pulmoner emboli şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmak için yaptıkları retrospektif çalışmada PLR düzeyi hastane mortalitesi yüksek olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. PLR artışı mortalitenin bağımsız prediktörü olarak sonuçlanmış ve sPESI ile mortalite üzerine pozitif korelasyonu olduğunu saptamışlardır (165). Kasapoğlu ve arkadaşlarının NLR ve diğer parametrelerin 30 günlük mortalite için kıyasladıkları retrospektif kohort çalışmalarında komorbid hastalığı olan veya olmayan akut PTE hastalarında kısa süreli mortalite için sPESI skorunu prognostik faktör olarak bulunmuştur. NLR’yi ise yalnızca komorbiditesi olmayan hastalarda bağımsız prognostik öngördürücü olarak bulmuşlardır. Çok değişkenli analizde NLR’nin tüm akut PTE hastaları değerlendirildiğinde kısa süreli mortalitenin bağımsız bir prognostik faktörü olmadığı sonucuna varmışlardır. Ancak çalışmalarında akut PTE için prognostik biyobelirteç olarak kabul edilen kardiyak troponin ve EKO bulguları çalışmada değerlendirilmemiştir (166). Çalışmamızda EKO bulguları ve troponin değerlendirilmiş olup çok değişkenli analizde NLR artışı mortalitenin bağımsız prediktörü olarak sonuçlanmıştır.

Telo ve arkadaşları 82 hastadan oluşan retrospektif çalışmalarında, sPESI’ye göre yüksek riskli hastalarda PLR ve NLR’nin istatistiksel olarak arttığını göstermiş ve APE hastalarında 3 aylık mortaliteyi öngörmeye PLR yüksekliğini mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olarak bulmuşlardır (167). Benzer şekilde Kayrak ve ark. daha önce

NLR'nin yüksek riskli hastayı tahmin etmede önemli bir rolü olduğunu bulmuşlardır (168).

Akgüllü ve arkadaşları akut PTE'de erken mortaliteyi öngören parametreleri inceleyen çalışmalarında mortalite oranını %14,5 olarak saptamış olup MPV ve NLR düzeyindeki artışın mortaliteyle anlamlı ilişkisi olduğunu bulmuşlardır. Troponin, kreatinin seviyeleri, EKG bulguları, MPV ve NLR düzeylerinin kombine kullanımının prognoz tayininde sPESI'den daha güçlü sonuçlar verebileceğini öne sürmüşlerdir (96). Yedi çalışmadan oluşan 2323 hasta içeren sistematik derleme ve meta-analizde, yüksek PLR'nin genel mortalite ile anlamlı ilişkisi olduğu belirlenmiştir. NLR düzeyi yüksek olan grupta genel mortalite (kısa ve uzun dönem) oranı daha fazla bulundu. NLR ile birlikte PLR'nin akut PTE'de prognozu tahmin etmek için umut verici biyobelirteçler olduğu ve PTE prognostik değerlendirmesinde rutin olarak kullanılabileceği önerilmiştir (169). Biz de çalışmamızda bu çalışmalarla uyumlu olarak yüksek riskli akut PTE hastalarında artan NLR seviyeleri ve yüksek NLR' nin akut PTE'deki ölüm oranlarında bağımsız değişken olduğu ve yüksek NLR' nin sPESI ile mortaliteyi tahmin etmede korele olduğunu bulduk.

PTE'de artan trombosit aktivasyonunu gösteren çalışmalar mevcuttur (170). PTE'de artmış trombosit aktivasyonu nedeni ise tam olarak anlaşılamamıştır (158). PTE tanılı hastalarla kontrol grubunun kıyaslandığı bir çalışmada PTE tanılı hastalarda MPV değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir ve ayrıca MPV ve sağ ventikül genişliği arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (171). Kostrubiec ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PTE tanılı hastalar ve kontrol grubunu kıyasladıklarında her iki grupta da MPV değerlerinin benzer olduğunu gösterdiler. Ancak PTE hastaları düşük ve yüksek riskli grup olarak ayrıldıklarında MPV değerleri farklılık göstermekteydi (172). Çalışmamızda akut PTE tanısı alan hastaları kıyaslayacağımız sağlıklı kontrol grubu oluşturulmadı. Ancak mortalite üzerine sPESI ile MPV'nin korelasyonu saptanmadı.

Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), hücre boyutlarında heterojenitenin arttığını gösteren bir parametredir. RDW yüksekliği dolaşımdaki eritrositlerin boyut varyasyonunun nicel bir ölçüsüdür. RDW'nin oksidatif stres ve inflamasyonun önemli bir belirteci ve kardiyopulmoner trombotik hastalıklarla ilişkisi olduğu öne

sürülmüştür (103). Kalp yetmezliği sırasında RDW düzeylerinin kronik inflamasyon ve oksidatif stres kombinasyonu ile bazı ortak özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (173). Çalışmamızda mortalitede RDW bağımsız değişken olmasa da mortalite üzerine RDW-CV'nin sPESI ile korelasyonu olduğu bulunmuştur. Özsu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da RDW'nin PTE'de yükseldiği ve bu hastalarda yüksekliğinin kısa süreli mortalitenin öngörücüsü olduğu gösterilmiştir (174). Yazıcı ve arkadaşları RDW ve troponin düzeylerini kullanarak, akut PTE tanılı hastaları düşük ve yüksek riskli olarak kategorize edip 30 ve 90 günlük mortaliteleri belirlemek için 'TR skoru' olarak adlandırdıkları yeni bir skorlama oluşturdular. TR puanı RDW ve kardiyak - troponin I (cTn-I) oluşmakta olup $RDW \geq \%14,75$ ise 1 puan, geleneksel testte cTn-I >0.06 ng/dl veya yüksek duyarlılıklı testte > 0.0342 ng/mL ise 1 puan verilerek hesaplanmaktadır. 0 veya 1 puan alanlar düşük riskli, 2 puan alanlar ise yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmada sPESI yalnızca 30 günlük mortalitede önemliyken ($p=0.017$), TR skoru 30 ve 90 günlük mortalitede bağımsız prediktör olarak bulunmuştur ($p=0.036$, $p=0.01$). Otuz günlük mortalitede sensivite ve spesifite ise TR skoru ve sPESI arasında benzer olarak bulunmuştur (87% vs. 93% ve 69% vs. 52%) (175).

Abul ve arkadaşları ise 203 hasta ile yaptıkları retrospektif kohort çalışmalarında PTE tanı sonrası ortalama 27 ay sonra KTEPH gelişen 16 hastada, PTE tanı anındaki RDW değeriyle KTEPH gelişimi arasında korelasyon olduğunu buldular. KTEPH'yi öngörmek için RDW'nin optimal eşik değeri ise 14.65 idi. Daha önce yapılmış çalışmalarda gösterilen RDW'yi yükseltecek nedenlerden; hemoglobin düzeyi düşük PTE hastalarını ve yanlılığı önlemek için malignite ve KY olan hastaları çalışmalarına dahil etmemişlerdir. Çalışmalarında pulmoner hipertansiyon tanısı pulmoner arter kateterizasyonu yerine EKO kullanılarak konulmuştur. Bununla birlikte, tüm KTEPH gelişen vakalarda sPAB değeri > 50 mm Hg (KTEPH vakalarının yaklaşık %90'ında sPAB > 60 mm Hg) ölçülmüştür. EKO'da sPAB > 50 mm Hg olup pulmoner kateterizasyon arasında güçlü bir korelasyon saptamışlardır (176).

Hammons ve arkadaşlarının RDW nin PTE'yi tanımlama, ciddiyetini belirleme, PTE lokalizasyonunu saptama, rekürren VTE, DVT ile birlikteliğini öngörmede ve sağkalımdaki değişkenliğini araştırdıkları derlemelerinde masif PTE için optimal RDW cutof değerini %92,1 duyarlılık ve %55,2 özgüllük ile 14,55 olarak

bulmuşlardır (177). KTEPH patogenezinde yer alan kronik inflamatuvar süreçler açısından, RDW potansiyel olarak KTEPH'deki inflamatuvar durumu yansıtabilir. Bu süreçte eritropoietin tarafından indüklenen kemik iliği fonksiyonunu ve eritrosit olgunlaşmasını etkileyebilecek inflamatuvar sitokinlerin salınımı inhibe edilir, bu nedenle bu süreç RDW'nin artmasına neden olabilir (178). Çalışmamızda RDW ortancası KTEPH gelişen hasta grubunda 13,6 [13,3-16,1], KTEPH gelişmeyen grupta ise 13,8 [12,9-15,5] olup KTEPH gelişimini öngörücü bir parametre olarak saptanmadı. Abul ve arkadaşlarının çalışmalarının aksine PTE riski artmış hastalık gruplarından malignite ve kalp yetmezlikli hastalar çalışmaya dahil edilmesine rağmen RDW değeri KTEPH gelişimini öngörmeye anlamlı değildi. Ancak genel mortalite olan grupta ortalama 15,9 olup olmayanlara göre (ortalama 13,6) anlamlı olarak daha yüksekti.

PTE sonrası takipte çalışmalarda farklılık gösterse de KTEPH insidansı %1-4 arasında bulunmuştur (119). Çalışmamızda akut PTE tanılı 375 hastamızın takibinde 18 hastada (%4,8) KTEPH gelişmiştir. Abul ve arkadaşları KTEPH prediktörü olarak RDW' yi araştırdıkları çalışmalarında 325 akut PTE tanısı olan hastalardan RDW değerini arttıracak malignite, sol kalp yetmezliği ve anemi gibi nedenleri dışladıklarında 203 hastanın 16 (%7,8)'sında KTEPH geliştiğini bulmuşlardır. KTEPH insidansını daha yüksek bulunmasının, dışladıkları hasta sayısının fazla olması nedeniyle olduğunu düşünmüşlerdir (176). Martive ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada ise KTEPH insidansının %9 olduğu tespit edilmiştir (179). Tosun ve arkadaşlarının yaptığı akut PTE sonrası KTEPH insidansı ve ilişkili risk faktörlerini araştırdıkları prospektif dizayn ettikleri çalışmada 112 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve 6 ay boyunca hastalar izlenmiştir. Hastaları semptomatik ve asemptomatik olarak grupladırılmışlar ve semptomatik KTEPH insidansının %7.14 olduğunu bulmuşlardır. Çalışmalarında sağ kalp kataterizasyonu yapılmamış olup 6. ay EKO'da sPAB değeri> 35 mmHg olan hasta sayısını 45 (%40,16) olarak belirlemişlerdir. Ayrıca erkek cinsiyet, önceki DVT öyküsü ve tanı sırasında hipoksemi varlığı bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır (180).

İleri yaşın PTE gelişiminde bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Ancak yaşın KTEPH gelişimi için bir risk faktörü olduğunu belirten veriler çelişkilidir. İleri yaşın göreceli bir risk faktörü olarak tanımlayan çalışmalar olduğu gibi, bazı

alışmalar genç yaşın KTEPH gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (119,181). KTEPH gelişimi için yaşın bir risk faktörü olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (182). Tosun ve arkadaşları çalışmalarında KTEPH hastalarının KTEPH olmayan hastalardan önemli ölçüde daha yaşlı olduğunu belirlemişlerdir. Ancak yaşın regresyon analizlerinde KTEPH gelişiminde etkili olmadığını göstermişlerdir (180). Çalışmamızda da KTEPH gelişen hastalarda yaş ortalaması $58,8 \pm 17$ olup yaşın KTEPH gelişiminde etkisi olmadığı bulunmuştur.

ABO kan grubu lokusu, VTE için bir duyarlılık lokusudur ve O olmayan taşıyıcılar, O taşıyıcılarından daha yüksek VTE riskine sahiptir. KTEPH, A, B ve AB kan gruplarına sahip hastalarda daha sık görülür. KTEPH'li hastaların %77'sinde O dışı kan grubuna sahip oldukları bulunmuştur (183). Çalışmamızda KTEPH gelişen 18 hastanın 15 (%83,3)'i O dışı kan grubuna sahipti.

Tekrarlayan tromboembolilerin KTEPH gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir (184). Bonderman ve ark. tarafından retrospektif bir çalışmada KTEPH hastalarında risk faktörleri araştırılmış ve splenektomi, geçirilmiş venöz tromboembolizm, tekrarlayan VTE, O'dan farklı kan grupları ve lupus antikoagülan/ antifosfolipid antikor varlığının KTEPH ile ilişkili olduğu saptanmıştır (182). Yine Pengo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, DVT yks olan 58 olgunun nde (%5,2) KTEPH doğrulanmıştır (119). Bizim alışmamızda KTEPH gelişen 18 hastamızın 5 (%27,8)'inde akut PTE tanı anında DVT mevcut olup 4 (22,2)'nde VTE yks bulunmaktaydı. KTEPH gelişen ve gelişmeyen grup arasında ise akut PTE tanı anında DVT eşlik etmesi ve nceki VTE öyküsünün olması KTEPH risk faktörü olarak anlamlı olarak bulunmadı.

Avrupa'da uluslararası prospektif KTEPH alışmasında, KTEPH tanısı almış 679 hastada kanser (%12,7), koroner hastalık ve/veya miyokard enfarktüsü (%11,8) ve kronik obstrüktif akciğer hastalık (%9,5) olmak üzere hastaların çoğunda eşlik eden hastalıklar veya komorbiditeleri vardı (114). Çalışmamızda KTEPH tanısı almış hastalara en sık eşlik eden hastalık hipertansiyon, ikinci sıklıkta ise KOAH olmak üzere kardiyopulmoner hastalıklar olarak bulunmuştur. Ancak KTEPH gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında KTEPH gelişimine anlamlı katkısı olan komorbidite saptanmamıştır.

Cinsiyetin bir risk faktörü olarak araştırıldığı çalışma sayısı sınırlıdır. Kadın cinsiyetin risk faktörü olarak belirlendiği çalışma da mevcuttur (181). Tosun ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise erkek cinsiyetin KTEPH gelişme riskini 4,59 kat artırdığı belirlendi (180). Kuznetsov ve arkadaşlarının akut PTE sonrası KTEPH gelişiminde öngörücü faktörleri araştırdıkları çalışmalarında 210 masif ve submasif PTE tanılı hastanın 4 yıllık takiplerinde KTEPH gelişiminde cinsiyetin etkili olmadığını gösterilmiştir (185). Akut PTE ile kıyaslandığında çalışmamızda da KTEPH gelişmesinde cinsiyet farklılığı arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

KTEPH gelişimi ile trombüs lokalizasyonu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Korkmaz ve arkadaşlarının çalışmalarında çok fazla trombüs yükü ile KTEPH gelişiminin anlamlı bir ilişkisi olduğunu bildirmişler; ancak trombüs lokalizasyonu ile KTEPH gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bildirilmemiştir (186). Daha önceki çalışmalarda, KTEPH gelişiminde risk faktörleri olarak geniş perfüzyon defektleri bildirilmiştir (119). Çalışmamızda trombüs lokalizasyonu ile KTEPH gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

PTE olgularının yaklaşık yarısında artmış sPAB ve sağ ventrikül disfonksiyonu görülür ve bu da erken dönem mortalite ile ilişkilidir (182). Korkmaz ve arkadaşları çalışmalarında KTEPH'li hastalarda KTEPH'li olmayanlara göre sPAB'nin daha yüksek olduğunu saptamışlardır (186). Lang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yüksek bazal sPAB değerinin KTEPH için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (181). Başka bir çalışmada yüksek bazal sPAB değeri, tekrarlayan PTE, artmış sağ atriyum ve ventrikül çapı KTEPH gelişimi için yüksek risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (187). Akut PTE sırasında PAB değerinin ölçüldüğü ve 50 mmHg'nin üzerinde olduğu durumlar, geç dönemde kalıcı PHT gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (188). Tosun ve arkadaşlarının çalışmalarında akut PTE sırasında hastaların %35,7'sinde sağ ventrikül disfonksiyonu ve yüksek sPAB (50 mmHg ve üzeri) saptanmıştır. Ancak yüksek sPAB değeri KTEPH gelişiminde bir risk faktörü olarak saptanmamıştır (180). Bizim çalışmamızda akut PTE tanı anındaki sPAB değerleri KTEPH gelişen hastalarda KTEPH gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. sPAB cut off değerinin 41,5 mmHg'nin (sensitivitesi %58, spesifitesi ise %81) üzerinde olmasının KTEPH gelişimini öngörmeye anlamlı olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttu. Öncelikle çalışmamız retrospektifti. Akut PTE öncesi hastaların hemogram verileri bilinmediğinden hastalık sonrası hastaların bazal hemogram verileriyle kıyaslama yapmak mümkün değildi. BNP tüm hastalarda incelenmediğinden çalışmamızda değerlendirilmedi. Çalışma sırasında, ekokardiyografik incelemede triküspit kapağın anüler düzlemde sistolik yer değişimi (TAPSE) ölçümü kurumumuzda standart değildi, bu nedenle TAPSE'yi uzun vadeli mortalite öngörücülerini değerlendiren çok değişkenli modelde bir değişken olarak takip etmek için çok fazla eksik değişkenimiz vardı. Bu nedenle mortalite prediktörü olarak incelenemedi.

Çalışmanın gücünü arttırmak için daha büyük örneklemle çalışma yapmanın istatistiksel gücü arttırarak daha verimli sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda PTE sonrası 6 ay içerisinde gerçekleşen mortalitede yaş, kanser varlığı, troponin yüksekliği ve NLR yüksekliğinin öngürücü faktörler olduğunu göstermiş olduk. Akut PTE sonrası KTEPH gelişiminde ise yalnızca sPAB anlamlı bulunmuştur.

Mortaliteyi öngörmede sPESI ile pozitif korelasyonu olan parametrelerin RDW-CV, PLR, NLR, sPAB olduğu; lenfopeninin ise negatif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir.

Çalışmamızın güçlü yanı pulmoner tromboemboli sonrası mortalite üzerine etkili olan faktörlerin geniş yelpazede incelenmesinin yanı sıra KTEPH gelişimi üzerine etkili olan faktörlerin de değerlendirilmesidir. Bu yönüyle çalışmamızın literatüre katkıda bulunacağını düşünüyoruz.

Ancak çalışmamızı destekleyecek prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of Venous Thrombosis and Resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2008 Mar;28(3):387–91. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.108.162289>
2. Tagalakakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med* [Internet]. 2013 Sep;126(9):832.e13-21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23830539>
3. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, Meyer G, Morpurgo M, Palla A, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* [Internet]. 2000 Aug 15;21(16):1301–36. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1053/euhj.2000.2250>
4. Ma Y, Mao Y, He X, Sun Y, Huang S, Qiu J. The values of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting 30 day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2016 Dec 4;16(1):123. Available from: <http://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-016-0304-5>
5. Karataş MB, İpek G, Onuk T, Güngör B, Durmuş G, Çanga Y, et al. Assessment of Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio in Patients with Pulmonary Embolism. *Acta Cardiol Sin* [Internet]. 2016 May;32(3):313–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27274172>
6. Konstantinides S V., Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Nov 14;35(43):3033–80. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/35/43/3033/503581>
7. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi J-N, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2016 Apr 29;6(4):e010324. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2015-010324>
8. Li W, Liu Q, Tang Y. Platelet to lymphocyte ratio in the prediction of adverse outcomes after acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Mar 10;7(1):40426. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep40426>
9. Margetic S. Inflammation and haemostasis. *Biochem medica* [Internet]. 2012;22(1):49–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22384519>
10. Mohindra R, Mishra U, Mathew R, Negi NS. Red Cell Distribution Width (RDW) Index as a Predictor of Severity of Acute Ischemic Stroke: A Correlation Study. *Adv J Emerg Med* [Internet]. 2020;4(2):e24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32322792>
11. Papamatheakis DG, Poch DS, Fernandes TM, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 Nov;76(18):2155–69. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109720365943>
12. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX-J. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* [Internet]. 2013 Feb;41(2):462–8. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/09031936.00049312>
13. Konstantinides S V., Vicaute E, Danays T, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary

- Embolism. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 Mar;69(12):1536–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109717303455>
14. Zhang Y, Yu X, Jin Q, Luo Q, Zhao Z, Zhao Q, et al. Advances in targeted therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2019 Nov 1;24(6):949–65. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10741-019-09798-x>
 15. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuß G, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2016 Jan;14(1):121–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.13175>
 16. Fernandes T, Auger W, Fedullo P. Epidemiology and risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res* [Internet]. 2018 Apr;164:145–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384818300124>
 17. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* [Internet]. 2007 Oct;98(4):756–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938798>
 18. Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJB. Clinical Suspicion of Fatal Pulmonary Embolism. *Chest* [Internet]. 2001 Sep;120(3):791–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001236921550158X>
 19. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* [Internet]. 1(3):365–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22140626>
 20. Rosendaal FR. Venous Thrombosis: The Role of Genes, Environment, and Behavior. *Hematology* [Internet]. 2005 Jan 1;2005(1):1–12. Available from: <https://ashpublications.org/hematology/article/2005/1/1/19256/Venous-Thrombosis-The-Role-of-Genes-Environment>
 21. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, Kamphuisen PW, Kramer MHH, Laterveer L, et al. The Natural Course of Hemodynamically Stable Pulmonary Embolism. *Chest* [Internet]. 2007 Feb;131(2):517–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215483394>
 22. Kearon C. Natural History of Venous Thromboembolism. *Semin Vasc Med* [Internet]. 2001;01(01):027–38. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2001-14539>
 23. Markel A, Meissner M, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE. Deep venous thrombosis: rate of spontaneous lysis and thrombus extension. *Int Angiol* [Internet]. 2003 Dec;22(4):376–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15153822>
 24. Moser KM, Fedullo PF, Litlejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* [Internet]. 1994 Jan 19;271(3):223–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8277550>
 25. Mino JS, Gutnick JR, Monteiro R, Anzlovar N, Siperstein AE. Line-associated thrombosis as the major cause of hospital-acquired deep vein thromboses: an analysis from National Surgical Quality Improvement Program data and a call to reassess prophylaxis strategies. *Am J Surg* [Internet]. 2014 Jul;208(1):45–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000296101400004X>
 26. Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2013 Jul;382(9889):311–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613605929>

27. Wendelboe AM, McCumber M, Hylek EM, Buller H, Weitz JI, Raskob G. Global public awareness of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2015 Aug;13(8):1365–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.13031>
28. Hwang H-G, Choi W-I, Lee B, Lee CW. Incidence and Risk Factors of Recurrent Venous Thromboembolism after Pulmonary Embolism. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* [Internet]. 2019;82(4):341. Available from: <http://e-trd.org/journal/view.php?doi=10.4046/trd.2019.0019>
29. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Oct 10;369(15):1406–15. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1306638>
30. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous Thromboembolism According to Age. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004 Nov 8;164(20):2260. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.164.20.2260>
31. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2015 Aug;12(8):464–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26076949>
32. Duffett L, Castellucci LA, Forgie MA. Pulmonary embolism: update on management and controversies. *BMJ* [Internet]. 2020;370:m2177. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32759284>
33. Tanabe Y, Yamamoto T, Murata T, Mabuchi K, Hara N, Mizuno A, et al. Gender Differences Among Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol* [Internet]. 2018 Sep;122(6):1079–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914918312384>
34. Kandathil A, Chamarthy M. Pulmonary vascular anatomy & anatomical variants. *Cardiovasc Diagn Ther* [Internet]. 2018 Jun;8(3):201–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30057869>
35. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* [Internet]. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I9-16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814980>
36. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* [Internet]. 2013 Sep 5;122(10):1712–23. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/122/10/1712/31702/Epidemiology-of-cancer-associated-venous-thrombosis>
37. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* [Internet]. 2005 Feb 9;293(6):715–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15701913>
38. Hedderich GS, O'Connor RJ, Reid EC, Mulder DS. Caval tumor thrombus complicating renal cell carcinoma: a surgical challenge. *Surgery* [Internet]. 1987 Oct;102(4):614–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3660238>
39. Srikanthan A, Tran B, Beausoleil M, Jewett MAS, Hamilton RJ, Sturgeon JFG, et al. Large retroperitoneal lymphadenopathy as a predictor of venous thromboembolism in patients with disseminated germ cell tumors treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Feb 20;33(6):582–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605848>
40. De Martino RR, Goodney PP, Spangler EL, Wallaert JB, Corriere MA, Rzcudlo EM, et al. Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations. *J Vasc Surg* [Internet]. 2012 Apr;55(4):1035-1040.e4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22409858>
41. Abdul Sultan A, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from

- England. *BMJ* [Internet]. 2013 Nov 7;347:f6099. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24201164>
42. Teuwen L-A, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020;20(7):389–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32439870>
 43. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Jul 24;18(7):1738–42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14850>
 44. Maier CL, Truong AD, Auld SC, Polly DM, Tanksley C-L, Duncan A. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *Lancet* [Internet]. 2020 Jun;395(10239):1758–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620312095>
 45. Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pauzet C, Collange O, et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to <scp>d</scp> -Dimer Levels. *Radiology* [Internet]. 2020 Sep;296(3):E189–91. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020201561>
 46. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb* [Internet]. 2020 Jan 1;26:107602962093814. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1076029620938149>
 47. Moser KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1990 Jan;141(1):235–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2404439>
 48. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, Laboratory, Roentgenographic, and Electrocardiographic Findings in Patients with Acute Pulmonary Embolism and No Pre-Existing Cardiac or Pulmonary Disease. *Chest* [Internet]. 1991 Sep;100(3):598–603. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369216327738>
 49. Nakos G, Kitsioulis EI, Lekka ME. Bronchoalveolar lavage alterations in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1998 Nov;158(5 PART 1):1504–10. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.158.5.9802036>
 50. Harjola V-P, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2016 Mar;18(3):226–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.478>
 51. Benotti JR, Dalen JE. The natural history of pulmonary embolism. *Clin Chest Med* [Internet]. 1984 Sep;5(3):403–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6488744>
 52. Vyas V, Goyal A. Acute Pulmonary Embolism [Internet]. *StatPearls*. 2022. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32809386>
 53. Stein PD, Henry JW. Clinical Characteristics of Patients With Acute Pulmonary Embolism Stratified According to Their Presenting Syndromes. *Chest* [Internet]. 1997 Oct;112(4):974–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215472782>
 54. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman M V, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* [Internet]. 2018 Dec 14;39(47):4186–95. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/47/4186/5137116>
 55. Courtney DM, Sasser HC, Pincus CL, Kline JA. Pulseless electrical activity with witnessed

- arrest as a predictor of sudden death from massive pulmonary embolism in outpatients. *Resuscitation* [Internet]. 2001 Jun;49(3):265–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300957200003749>
56. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jäckle S, et al. Importance of Cardiac Troponins I and T in Risk Stratification of Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Circulation* [Internet]. 2002 Sep 3;106(10):1263–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000028422.51668.A2>
 57. Horlander KT, Leeper K V. Troponin levels as a guide to treatment of pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2003 Sep;9(5):374–7. Available from: <http://journals.lww.com/00063198-200309000-00006>
 58. Müller-Bardorff M, Weidtman B, Giannitsis E, Kurowski V, Katus HA. Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin Chem* [Internet]. 2002;48(4):673–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11901075>
 59. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* [Internet]. 2006 Jun 7;28(2):224–9. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehl405>
 60. Wilson SS, Wiens ME, Smith JG. Antiviral Mechanisms of Human Defensins. *J Mol Biol* [Internet]. 2013 Dec;425(24):4965–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022283613006220>
 61. Stein PD. <scp>d</scp> -Dimer for the Exclusion of Acute Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med* [Internet]. 2004 Apr 20;140(8):589. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-140-8-200404200-00005>
 62. Geersing GJ, Janssen KJM, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2009 Aug 14;339(aug14 1):b2990–b2990. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.b2990>
 63. den Exter PL, van Es J, Erkens PMG, van Roosmalen MJG, van den Hoven P, Hovens MMC, et al. Impact of Delay in Clinical Presentation on the Diagnostic Management and Prognosis of Patients with Suspected Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2013 Jun 15;187(12):1369–73. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201212-2219OC>
 64. Konstantinides S V, 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. *Eur Respir J* [Internet]. 2019;54(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31473594>
 65. Bass A, Fields K, Goto R, Turissini G, Dey S, Russell L. Clinical Decision Rules for Pulmonary Embolism in Hospitalized Patients: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Thromb Haemost* [Internet]. 2017 Nov 30;117(11):2176–85. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH17-06-0395>
 66. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, Meyer G, Morpurgo M, Palla A, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* [Internet]. 2000 Aug;21(16):1301–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10952823>
 67. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2016 Aug 5;(8):CD010864. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27494075>

68. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy P-M, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2008 Apr;371(9621):1343–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673608605942>
69. De Monyé W, Sanson B-J, Mac Gillavry MR, Pattynama PMT, Büller HR, van den Berg-Huysmans AA, et al. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 Feb 1;165(3):345–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11818319>
70. Karami-Djurabi R, Klok FA, Kooiman J, Velthuis SI, Nijkeuter M, Huisman M V. D-dimer Testing in Patients with Suspected Pulmonary Embolism and Impaired Renal Function. *Am J Med* [Internet]. 2009 Nov;122(11):1050–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934309004926>
71. Kabrhel C, Mark Courtney D, Camargo CA, Plewa MC, Nordenholz KE, Moore CL, et al. Factors Associated With Positive D-dimer Results in Patients Evaluated for Pulmonary Embolism. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2010 May 14;17(6):589–97. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1553-2712.2010.00765.x>
72. Söhne M, Ten Wolde M, Boomsma F, Reitsma JB, Douketis JD, Büller HR. Brain natriuretic peptide in hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2006 Mar;4(3):552–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2005.01752.x>
73. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides S V. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* [Internet]. 2005 May 1;25(5):843–8. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.05.00119704>
74. Co I, Eilbert W, Chiganos T. New Electrocardiographic Changes in Patients Diagnosed with Pulmonary Embolism. *J Emerg Med* [Internet]. 2017 Mar;52(3):280–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073646791630720X>
75. Stein PD, Saltzman HA, Weg JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* [Internet]. 1991 Dec;68(17):1723–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/000291499190339M>
76. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, Mihoubi A, Morand P, Baudouy M. The ECG in pulmonary embolism: Predictive value of negative T waves in precordial leads - 80 Case reports. *Chest* [Internet]. 1997 Mar;111(3):537–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215467996>
77. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. Jones AE, editor. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2015 Oct;22(10):1127–37. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acem.12769>
78. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest Radiographs in Acute Pulmonary Embolism. *Chest* [Internet]. 2000 Jul;118(1):33–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215389996>
79. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JT, Greenspan RH, Ravin CE. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology* [Internet]. 1993 Oct;189(1):133–6. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.189.1.8372182>
80. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, et al. Peripheral Pulmonary Arteries: How Far in the Lung Does Multi-Detector Row Spiral CT Allow Analysis? *Radiology* [Internet]. 2001 Jun;219(3):629–36. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.219.3.r01jn32629>

81. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jun 1;354(22):2317–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16738268>
82. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* [Internet]. 2005 Dec 3;5(1):6. Available from: <https://bmcmmedimaging.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2342-5-6>
83. İpekci A. Pulmoner Emboli 2019. *Phnx Med J*. 2019;1(1):51–63.
84. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, Lindqvist A, Le Roux P-Y, Alatri A, et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2019 Nov;46(12):2429–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31410539>
85. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* [Internet]. 2002 May 7;287(9):691. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2332918>
86. Goldhaber SZ. Echocardiography in the Management of Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med* [Internet]. 2002 May 7;136(9):691. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-136-9-200205070-00012>
87. Fields JM, Davis J, Girson L, Au A, Potts J, Morgan CJ, et al. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2017 Jul;30(7):714-723.e4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0894731717301827>
88. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-Term Clinical Outcome of Patients With Acute Pulmonary Embolism, Normal Blood Pressure, and Echocardiographic Right Ventricular Dysfunction. *Circulation* [Internet]. 2000 Jun 20;101(24):2817–22. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.101.24.2817>
89. Gibson NS, Sohne M, Buller HR. Prognostic value of echocardiography and spiral computed tomography in patients with pulmonary embolism. *Curr Opin Intern Med* [Internet]. 2005 Dec;4(6):609–13. Available from: <http://journals.lww.com/00132980-200512000-00011>
90. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic Role of Echocardiography Among Patients With Acute Pulmonary Embolism and a Systolic Arterial Pressure of 90 mm Hg or Higher. *Arch Intern Med* [Internet]. 2005 Aug 8;165(15):1777. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.165.15.1777>
91. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: Right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* [Internet]. 1997 Sep;134(3):479–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870397700851>
92. Tapson V. Thrombolytic Therapy for Acute Pulmonary Embolism. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2013 Mar 28;39(04):452–8. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0033-1334145>
93. Gerges C, Skoro-Sajer N, Lang IM. Right Ventricle in Acute and Chronic Pulmonary Embolism (2013 Grover Conference Series). *Pulm Circ* [Internet]. 2014 Sep;4(3):378–86. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1086/676748>
94. Cavaş UY, Yildirim S, Sönmez E, Ertan C, Ozeke O. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. *Turkish J Med Sci* [Internet]. 2014;44(1):50–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25558558>
95. Kosumi K, Baba Y, Ishimoto T, Harada K, Nakamura K, Ohuchi M, et al.

- Neutrophil/lymphocyte ratio predicts the prognosis in esophageal squamous cell carcinoma patients. *Surg Today* [Internet]. 2016 Apr 3;46(4):405–13. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00595-015-1197-0>
96. Akgüllü Ç, Ömürlü İK, Eryılmaz U, Avcil M, Dağtekin E, Akdeniz M, et al. Predictors of early death in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2015 Feb;33(2):214–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675714008572>
 97. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* [Internet]. 2001;102(1):5–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11723675>
 98. Cho KH, Jeong MH, Ahmed K, Hachinohe D, Choi HS, Chang SY, et al. Value of Early Risk Stratification Using Hemoglobin Level and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* [Internet]. 2011 Mar;107(6):849–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914910024070>
 99. Hong J, Min Z, Bai-shen P, Jie Z, Ming-ting P, Xian-zhang H, et al. Investigation on Reference Intervals and Regional Differences of Platelet Indices in Healthy Chinese Han Adults. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2015 Jan;29(1):21–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.21721>
 100. Thachil J. Platelets in Inflammatory Disorders: A Pathophysiological and Clinical Perspective. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2015 Aug 15;41(06):572–81. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0035-1556589>
 101. Margetic S. Inflammation and hemostasis. *Biochem Medica* [Internet]. 2012;49–62. Available from: <http://www.biochemia-medica.com/en/journal/22/1/10.11613/BM.2012.006>
 102. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemona H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2019;2019:9213074. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31148950>
 103. Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, Lippi G. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2012 Jan 1;50(4). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm.2011.831/html>
 104. Tham T, Bardash Y, Teegala S, Herman WS, Costantino PD. The red cell distribution width as a prognostic indicator in upper aerodigestive tract (UADT) cancer: A systematic review and meta-analysis. *Am J Otolaryngol* [Internet]. 2018 Jul;39(4):453–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196070918302084>
 105. Yazıcı S, Kırış T, Sadık Ceylan U, Terzi S, Uzun AO, Emre A, et al. Relation between dynamic change of red cell distribution width and 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Clin Respir J* [Internet]. 2018 Mar;12(3):953–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28063201>
 106. Jurin I, Trkulja V, Ajduk M, Letilović T, Hadžibegović I. Red cell distribution width in acute pulmonary embolism patients: A simple aid for improvement of the 30-day mortality risk stratification based on the pulmonary embolism severity index. *Hear Lung* [Internet]. 2019 Sep;48(5):436–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0147956318303790>
 107. Aissaoui N, Konstantinides S, Meyer G. What's new in severe pulmonary embolism? *Intensive Care Med* [Internet]. 2019 Jan 15;45(1):75–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-018-5199-4>
 108. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic

- pulmonary embolism. *Arch Intern Med* [Internet]. 2010 Aug 9;170(15):1383–9. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinternmed.2010.199>
109. RIGHINI M, ROY P-M, MEYER G, VERSCHUREN F, AUJESKY D, LE GAL G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2011 Oct;9(10):2115–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2011.04469.x>
 110. Konstantinides S V, 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). *Eur Heart J* [Internet]. 2020 Jan 21;41(4):543–603. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/4/543/5556136>
 111. Brenner DJ, Hall EJ. Computed Tomography — An Increasing Source of Radiation Exposure. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Nov 29;357(22):2277–84. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra072149>
 112. Tapson, Victor F; Weinberg AS. Treatment, prognosis, and follow-up of acute pulmonary embolism in adults [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-prognosis-and-follow-up-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults>
 113. Meyer G, Vicaud E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Apr 10;370(15):1402–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24716681>
 114. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). *Circulation* [Internet]. 2011 Nov;124(18):1973–81. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008>
 115. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endor. *Eur Respir J* [Internet]. 2015 Oct;46(4):903–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26318161>
 116. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Dec;62(25):D109–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109713058798>
 117. Alias S, Lang IM. Coagulation and the Vessel Wall in Pulmonary Embolism. *Pulm Circ* [Internet]. 2013 Dec;3(4):728–38. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1086/674768>
 118. Baldwin MJ, Moore HM, Rudarakanchana N, Gohel M, Davies AH. Post-thrombotic syndrome: a clinical review. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2013 May;11(5):795–805. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.12180>
 119. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 May 27;350(22):2257–64. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa032274>
 120. Hoepfer MM. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2015 Jun;24(136):272–82. Available from: <http://err.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/16000617.00001015>
 121. Shen Y, Wan C, Tian P, Wu Y, Li X, Yang T, et al. CT-Base Pulmonary Artery Measurement in the Detection of Pulmonary Hypertension. *Medicine (Baltimore)* [Internet].

2014 Dec;93(27):e256. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-201412020-00050>

122. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Jan 1;37(1):67–119. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehv317>
123. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2021 Jun;57(6):2002828. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.02828-2020>
124. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Klok J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2011 Mar;141(3):702–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022522310013784>
125. Gabrielly M, Bourlier D, Taniguchi Y, Jevnikar M, Sekine A, Boucly A, et al. Initial dual oral combination therapy in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). In: *Pulmonary hypertension* [Internet]. European Respiratory Society; 2018. p. PA3053. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.congress-2018.PA3053>
126. García-Sanz MT, Peña-Álvarez C, López-Landeiro P, Bermejo-Domínguez A, Fontúrbel T, González-Barcala FJ. Symptoms, location and prognosis of pulmonary embolism. *Rev Port Pneumol* [Internet]. 2014 Jul;20(4):194–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0873215913001608>
127. United States D of H and HS. The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism [Internet]. 2008. Available from: [http://www.macoalition.org/documents/Surgeon General call-to-action-on-dvt-2008.pdf](http://www.macoalition.org/documents/Surgeon%20General%20call-to-action-on-dvt-2008.pdf)
128. Arya R. Venous Thromboembolism Prevention A Patient Safety Priority [Internet]. 2009. Available from: <http://www.kingsthemboembolismcentre.org.uk/kings/12.pdf>
129. Gupta R, Ammari Z, Dasa O, Ruzieh M, Burlen JJ, Shunnar KM, et al. Long-term mortality after massive, submassive, and low-risk pulmonary embolism. *Vasc Med* [Internet]. 2020 Apr 17;25(2):141–9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1358863X19886374>
130. Ng ACC, Chung T, Yong ASC, Wong HSP, Chow V, Celermajer DS, et al. Long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality of 1023 patients with confirmed acute pulmonary embolism. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2011 Jan 1;4(1):122–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098781>
131. Tuncay E, Kanma ZD, Aras G, Dogu E, Mandal T, Yentürk E, et al. the Validity of the Spesi Score in Mortality Prediction At Four-Year Follow-Up of Patients With Pulmonary Embolism and Aged Over 65 Years. *Turk Geriatr Derg* [Internet]. 2021 Dec 31;24(4):585–98. Available from: <http://geriatri.dergisi.org/abstract.php?id=1289>
132. Roncon L, Zuin M, Casazza F, Becattini C, Bilato C, Zonzin P. Impact of syncope and pre-syncope on short-term mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2018 Aug;54:27–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953620518301419>
133. Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: A population-based study. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2007 Apr;5(4):692–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x>

134. Tagalakakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and Mortality from Venous Thromboembolism in a Real-world Population: The Q-VTE Study Cohort. *Am J Med* [Internet]. 2013 Sep;126(9):832.e13-832.e21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934313002763>
135. Alraies MC, Piña IL. Closing the Gap on Sex Disparity in Acute Coronary Syndrome: Is It Time to Reconsider Our Definitions of “Typical”? *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2019 Sep 3;8(17). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.119.013739>
136. D’Onofrio G, Safdar B, Lichtman JH, Strait KM, Dreyer RP, Geda M, et al. Sex Differences in Reperfusion in Young Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* [Internet]. 2015 Apr 14;131(15):1324–32. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012293>
137. Blanco-Molina A, Enea I, Gadelha T, Tufano A, Bura-Riviere A, Di Micco P, et al. Sex differences in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2014 Oct;93(17):309–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25398066>
138. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, Clinical Presentation, and Outcome in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Jul 22;341(4):226–32. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199907223410402>
139. Barrios D, Morillo R, Guerassimova I, Barbero E, Escobar-Morreale H, Cohen AT, et al. Sex differences in the characteristics and short-term prognosis of patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. Kirchmair R, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Nov 6;12(11):e0187648. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0187648>
140. Douketis JD, Gu C, Piccioli A, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The long-term risk of cancer in patients with a first episode of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2009 Apr;7(4):546–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2008.03268.x>
141. Sørensen HT, Mellemkjær L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The Risk of a Diagnosis of Cancer after Primary Deep Venous Thrombosis or Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* [Internet]. 1998 Apr 23;338(17):1169–73. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199804233381701>
142. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2007 Nov;50(22):2173–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109707029579>
143. Tanabe Y, Obayashi T, Yamamoto T, Takayama M, Nagao K. Predictive value of biomarkers for the prognosis of acute pulmonary embolism in Japanese patients: Results of the Tokyo CCU Network registry. *J Cardiol* [Internet]. 2015 Dec;66(6):460–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0914508715000726>
144. Ng ACC, Yong ASC, Chow V, Chung T, Freedman SB, Kritharides L. Cardiac troponin-T and the prediction of acute and long-term mortality after acute pulmonary embolism. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013 Apr;165(1):126–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527311008254>
145. Talay F, Ocak T, Alcelik A, Erkan K, Akkaya A, Duran A, et al. The New Diagnostic Marker For Acute Pulmonary Embolism In Emergency Department; Mean Platelet Volume. *Afr Health Sci* [Internet]. 2014 Mar 11;14(1):94. Available from: <http://www.ajol.info/index.php/ahs/article/view/101691>
146. Gul EE, Can I, Guler I, Yesildag A, Abdulhalikov T, Kayrak M, et al. Pulmonary artery obstruction index is not associated with elevated heart-type fatty acid-binding protein and mortality in patients with pulmonary embolism at intermediate risk: short-term mortality results. *Diagnostic Interv Radiol* [Internet]. 2012; Available from:

<https://www.dirjournal.org/en/association-of-pulmonary-artery-obstruction-index-with-elevated-heart-type-fatty-acid-binding-protein-and-short-term-mortality-in-patients-with-pulmonary-embolism-at-intermediate-risk-13900>

147. Pazarli AC, Bekar L. Clinical Utility of Red Blood Cell Distribution Width Parameter in Patients with Hemodynamically Stable Acute Pulmonary Embolism. *Eurasian J Pulmonol* [Internet]. 2014 May 12;16(1):27–30. Available from: https://www.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdire=eurasianjpulmonol&plng=eng&un=SOLUNUM-64872
148. Kucher N, Goldhaber S. Risk Stratification of Acute Pulmonary Embolism. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2006 Nov;32(8):838–47. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2006-955466>
149. Jiménez D, Lobo JL, Barrios D, Prandoni P, Yusen RD. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2016 Feb 14;11(1):11–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11739-015-1388-0>
150. Sam A, Sanchez D, Gomez V, Wagner C, Kopečna D, Zamarró C, et al. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* [Internet]. 2011 Apr 1;37(4):762–6. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00070110>
151. 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. *Circulation* [Internet]. 2011 Dec 13;124(24):2716–24. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051177>
152. Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, et al. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Respir J* [Internet]. 2014 Sep 1;44(3):694–703. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00006114>
153. Hobohm L, Becattini C, Konstantinides S V., Casazza F, Lankeit M. Validation of a fast prognostic score for risk stratification of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2020 Aug 6;109(8):1008–17. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00392-019-01593-w>
154. 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* [Internet]. 2021 Sep 9;72(8):787–93. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0003319721993346>
155. den Exter PL, van Es J, Klok FA, Kroft LJ, Kruip MJHA, Kamphuisen PW, et al. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism. *Blood* [Internet]. 2013 Aug 15;122(7):1144–9. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/122/7/1144/32412/Risk-profile-and-clinical-outcome-of-symptomatic>
156. Irmak I, Sertçelik Ü, Öncel A, Er B, Inam G, Durhan G, et al. Correlation of thrombosed vessel location and clot burden score with severity of disease and risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *Anatol J Cardiol* [Internet]. 2020;24(4):247–53. Available from: <http://www.anatoljcardiol.com/jvi.aspx?pdire=anatoljcardiol&plng=eng&un=AJC-55013>
157. Phan T, Brailovsky Y, Fareed J, Hoppensteadt D, Iqbal O, Darki A. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios Predict All-Cause Mortality in Acute Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb* [Internet]. 2020 Jan 1;26:107602961990054. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1076029619900549>
158. Chung T, Connor D, Joseph J, Emmett L, Mansberg R, Peters M, et al. Platelet activation in acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2007 May;5(5):918–24. Available

from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2007.02461.x>

159. Jo JY, Lee MY, Lee JW, Rho BH, Choi W-I. Leukocytes and systemic inflammatory response syndrome as prognostic factors in pulmonary embolism patients. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2013 Dec 10;13(1):74. Available from: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-13-74>
160. Hoffman M, Blum A, Baruch R, Kaplan E, Benjamin M. Leukocytes and coronary heart disease. *Atherosclerosis* [Internet]. 2004 Jan;172(1):1–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915003001643>
161. Yuksel M, Yildiz A, Oylumlu M, Akyuz A, Aydin M, Kaya H, et al. The association between platelet/lymphocyte ratio and coronary artery disease severity. *Anatol J Cardiol* [Internet]. 2015 Aug 21;15(8):640–7. Available from: https://www.journalagent.com/anatoljcardiol/pdfs/AnatolJCardiol_15_8_640_647.pdf
162. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio: A Novel Marker for Critical Limb Ischemia in Peripheral Arterial Occlusive Disease Patients. Kirchmair R, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jul 2;8(7):e67688. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0067688>
163. Afzal A, Noor HA, Gill SA, Brawner C, Stein PD. Leukocytosis in Acute Pulmonary Embolism. *Chest* [Internet]. 1999 May;115(5):1329–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215352880>
164. Temiz A, Gazi E, Güngör Ö, Barutçu A, Altun B, Bekler A, et al. Platelet/lymphocyte ratio and risk of in-hospital mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Med Sci Monit* [Internet]. 2014;20:660–5. Available from: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/890152>
165. Kundi H, Balun A, Cicekcioglu H, Cetin M, Kiziltunc E, Cetin ZG, et al. The relation between platelet-to-lymphocyte ratio and Pulmonary Embolism Severity Index in acute pulmonary embolism. *Hear Lung* [Internet]. 2015 Jul;44(4):340–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0147956315001156>
166. Kasapoğlu US, Olgun Yildizel Ş, Arikan H, Erer A, Kabadayi F, Yalçinkaya E, et al. Comparison of neutrophil to lymphocyte ratio with other prognostic markers affecting 30 day mortality in acute pulmonary embolism. *Tuberk Toraks* [Internet]. 2019 Sep 30;67(3):179–89. Available from: http://www.tuberktoraks.org/managete/fu_folder/2019-03/2019-67-3-179-189.pdf
167. Telo S, Kuluöztürk M, Deveci F, Kirkil G. The relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and pulmonary embolism severity in acute pulmonary embolism. *Int Angiol* [Internet]. 2019 Mar;38(1). Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R34Y2019N01A0004>
168. 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 Restrospective Study. *Hear Lung Circ* [Internet]. 2014 Jan;23(1):56–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1443950613010342>
169. 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. *Int Angiol* [Internet]. 2018 Jan;37(1). Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R34Y2018N01A0004>
170. Gunebakmaz O, Kaya MG, Kaya EG, Ardic I, Yarlioglues M, Dogdu O, et al. Mean platelet volume predicts embolic complications and prognosis in infective endocarditis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2010 Nov;14(11):e982–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971210024422>
171. Varol E, Icli A, Uysal BA, Ozaydin M. Platelet indices in patients with acute pulmonary

- embolism. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 2011 Apr 5;71(2):163–7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365513.2010.547596>
172. Kostrubiec M, Labyk A, Pedowska-Wloszek J, Hryniewicz-Szymanska A, Pacho S, Jankowski K, et al. Mean platelet volume predicts early death in acute pulmonary embolism. *Heart* [Internet]. 2010 Mar 1;96(6):460–5. Available from: <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/hrt.2009.180489>
 173. Zorlu A, Bektasoglu G, Kukul Guven FM, Dogan OT, Gucuk E, Refiker Ege M, et al. Usefulness of Admission Red Cell Distribution Width as a Predictor of Early Mortality in Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol* [Internet]. 2012 Jan;109(1):128–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914911025628>
 174. Ozsu S, Abul Y, Gunaydin S, Orem A, Ozlu T. Prognostic Value of Red Cell Distribution Width in Patients With Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb* [Internet]. 2014 May 8;20(4):365–70. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1076029612464901>
 175. Yazıcı S, Kırış T, Ceylan US, Akyüz Ş, Uzun AO, Hacı R, et al. The accuracy of combined use of troponin and red cell distribution width in predicting mortality of patients with acute pulmonary embolism. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2016 Dec 19;128(S8):596–603. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00508-016-1081-y>
 176. Abul Y, Ozsu S, Korkmaz A, Bulbul Y, Orem A, Ozlu T. Red cell distribution width: A new predictor for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *Chron Respir Dis* [Internet]. 2014 May 4;11(2):73–81. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1479972314525057>
 177. Hammons L, Filopei J, Steiger D, Bondarsky E. A narrative review of red blood cell distribution width as a marker for pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2019 Nov 21;48(4):638–47. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11239-019-01906-w>
 178. Rhodes CJ, Wharton J, Howard LS, Gibbs JSR, Wilkins MR. Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart* [Internet]. 2011 Jul 1;97(13):1054–60. Available from: <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/hrt.2011.224857>
 179. Martí D, Gómez V, Escobar C, Wagner C, Zamorro C, Sánchez D, et al. Incidencia de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica sintomática y asintomática. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2010 Dec;46(12):628–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289610002310>
 180. Tosun H, Kırıl G, Deveci F, Dağlı N, Özcan M, Telo S. The Incidence and Related Risk Factors of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Acute Pulmonary Embolism. *Turkish Thorac J* [Internet]. 2016 Jun 10;17(2):53–8. Available from: <https://turkthoracj.org/en/the-incidence-and-related-risk-factors-of-chronic-thromboembolic-pulmonary-hypertension-after-acute-pulmonary-embolism-13212>
 181. Lang I, Simonneau G, Pepke-Zaba J, Mayer E, Ambrož D, Blanco I, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* [Internet]. 2013 Nov 30;110(07):83–91. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH13-02-0097>
 182. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers H-J, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2008 Sep 17;33(2):325–31. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00087608>
 183. Wu O, Bayoumi N, Vickers MA, Clark P. ABO(H) blood groups and vascular disease: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2008 Oct 25;6(1):62–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2007.02818.x>

184. Auger WR, Kim NH, Kerr KM, Test VJ, Fedullo PF. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Clin Chest Med [Internet]. 2007 Mar;28(1):255–69. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272523106001249>
185. Kuznetsov MR, Reshetov I V., Orlov BB, Khotinsky AA, Atayan AA, Shchedrina MA. Predictors of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Kardiologiia [Internet]. 2018 Dec 25;58(12):60–5. Available from: <https://lib.ossn.ru/jour/article/view/376>
186. Korkmaz A, Ozlu T, Ozsü S, Kazaz Z, Bulbul Y. Long-Term Outcomes in Acute Pulmonary Thromboembolism. Clin Appl Thromb [Internet]. 2012 Jun 23;18(3):281–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1076029611431956>
187. Mi J, Sun Z, Zhong M, Yang Y, Chen T, Xiong G, et al. [Predictive factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with acute pulmonary thromboembolism]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi [Internet]. 2012 Jun;40(6):497–501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22943645>
188. Liu P, Meneveau N, Schiele F, Bassan J-P. Predictors of long-term clinical outcome of patients with acute massive pulmonary embolism after thrombolytic therapy. Chin Med J (Engl) [Internet]. 2003 Apr;116(4):503–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875711>