



T.C.

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**PULMONER TROMBOEMBOLİDE 30 GÜNLÜK MORTALİTE
İLE İLİŞKİLİ RADYOLOJİK VE LABORATUVAR
FAKTÖRLER**

SEMİH DURMUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ



T.C.

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**PULMONER TROMBOEMBOLİDE 30 GÜNLÜK MORTALİTE
İLE İLİŞKİLİ RADYOLOJİK VE LABORATUVAR
FAKTÖRLER**

SEMİH DURMUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

DOÇ. DR. AYSUN ŞENGÜL

SAKARYA-2023

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19.10.2022 tarihinde 300 sayısı ile onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:...../...../.....

Dr. Semih DURMUŞ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana ışık tutan, tezimin tüm süreçlerinde büyük bir sabırla bana yardım eden değerli hocam başta Doç. Dr. Aysun ŞENGÜL'e, Prof. Dr. Yusuf AYDEMİR'e; tezimde yine bana destek olan Prof. Dr. Yasemin GÜNDÜZ'e, Prof. Dr. Ünal ERKORKMAZ'a, Dr. Tunahan DERTLİ'ye; kıymetli bilgiler edindiğim Doç. Dr. Cahit BİLGİN'e; hem teorik hem de pratik olarak kendilerinden çok şey öğrendiğim Eskişehir Osmangazi Üniversitesindeki Prof. Dr. Muzaffer METİNTAŞ'a, Prof. Dr. M. Sinan ERGİNEL'e, Prof. Dr. Emel KURT'a, Prof. Dr. Füsun ALATAŞ'a, Prof. Dr. Hüseyin YILDIRIM'a, Prof. Dr. Güntülü AK'a, Doç. Dr. Şenay YILMAZ'a; nakil olarak gelmeme rağmen başlangıçtan beri hep birlikte çalışmış gibi hissettiren tüm araştırma görevlilerine, hemşire ve yardımcı sağlık personeline ve sevgileri, fedakarlıkları, destekleri ile bugünlere gelmemi sağlayan aileme sonsuz teşekkürler.

Saygılarımla.

Dr. Semih DURMUŞ

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
TABLO LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Pulmoner Tromboemboli.....	4
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Risk Faktörleri.....	5
2.1.3. Fizyopatoloji.....	6
2.1.4. Pulmoner tromboemboli tanısı.....	8
2.1.4.1. Klinik değerlendirme.....	8
2.1.4.2. Laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri.....	10
2.1.4.2.1. Akciğer grafisi.....	10
2.1.4.2.2. Arter kan gazları.....	10
2.1.4.2.3. Elektrokardiyografi.....	10
2.1.4.2.4. D-dimer testi.....	11
2.1.4.2.5. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi.....	12
2.1.4.2.6. Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi.....	12
2.1.4.2.7. Pulmoner anjiyografi.....	13
2.1.4.2.8. Manyetik rezonans anjiyografi.....	13
2.1.4.2.9. Ekokardiyografi.....	13
2.1.4.2.10. Alt ekstremité venöz ultrasonografi.....	14
2.1.4.2.11. Bilgisayarlı tomografi venografi.....	15
2.1.5. Pulmoner tromboemboli şiddetinin değerlendirilmesi.....	15
2.1.5.1. Pulmoner tromboemboli şiddetinin klinik parametreleri.....	16
2.1.5.2. Sağ ventrikül boyutunun ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi.....	17

2.1.5.3. Miyokard hasarı belirteçleri.....	19
2.1.5.4. Diğer Laboratuvar Belirteçleri.....	20
2.1.5.5. Pulmoner emboli şiddetinin değerlendirilmesi için birleştirilmiş parametreler ve puanlar.....	20
2.1.6. Riske göre teşhis yaklaşımları.....	20
2.1.6.1. Hemodinamik instabilitesi bulunmayan şüpheli pulmoner emboli...21	
2.1.6.1.1. Bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografiye dayalı yaklaşım.....	21
2.1.6.1.2. Ventilasyon perfüzyon sintigrafisine dayalı yaklaşım.....	21
2.1.6.2. Hemodinamik instabilitesi bulunan şüpheli pulmoner emboli.....	24
2.1.7. Riske göre tedavi yaklaşımları.....	25
2.1.7.1. Yüksek riskli pulmoner embolinin acil tedavisi.....	25
2.1.7.2. Orta riskli pulmoner embolinin tedavisi.....	26
2.1.7.3. Düşük riskli pulmoner embolinin tedavisi.....	26
2.1.8. Pulmoner tromboemboli tedavisi seçenekleri.....	30
2.1.8.1. Oksijen tedavisi ve ventilasyon.....	30
2.1.8.2. Akut sağ ventrikül yetmezliği tedavisi.....	30
2.1.8.3. Ekstrakorporeal membran oksijenasyon desteği.....	31
2.1.8.4. Kardiyak arrestte ileri yaşam desteği.....	31
2.1.8.5. Antikoagülan tedavi.....	32
2.1.8.5.1. Parenteral antikoagülan tedavi.....	32
2.1.8.5.1.1. Standart heparin.....	33
2.1.8.5.1.2. Düşük molekül ağırlıklı heparinler.....	35
2.1.8.5.1.3. Fondaparinux.....	36
2.1.8.5.2. Oral antikoagülan tedavi.....	37
2.1.8.5.2.1. Doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK).....	37
2.1.8.5.2.2. K vitamini antagonistleri (KVA).....	38
2.1.8.6. Sistemik tromboliz.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	40
3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	40
3.1.1. Araştırmanın yeri.....	40
3.1.2. Araştırmanın zamanı.....	40

3.2. Araştırmanın Tipi.....	40
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	40
3.4. Araştırmanın Değişkenleri.....	41
3.4.1. Bağımlı değişkenler.....	41
3.4.2. Bağımsız değişkenler.....	41
3.5. Veri Toplama Araçları ve Yöntemleri.....	42
3.5.1. Veri toplama araçları.....	42
3.5.2. Araştırmanın insan gücü.....	46
3.6. Etik Kurul Onayı ve İzinler.....	46
3.7. Araştırmanın Bütçesi.....	46
3.8. Verilerin Çözümlemesi.....	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	62
6. KAYNAKLAR.....	74

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

aPCC: Aktive protrombin kompleks konsantreleri

aPTZ: Aktive protromboplastin zamanı.

BNP: Beyin natriüretik peptid

BT: Bilgisayarlı tomografi

BTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi

CI: Güven aralığı

CrCI: Kreatinin klirensi

CRP: C-reaktif protein

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

DOAK: Doğrudan etkili oral antikoagülan

DVT: Derin ven trombozu

ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu

ELISA: Enzim bağlı immünosorbent deneyi

EKG: Elektrokardiyografi

ESC: European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Derneği)

HIV: İnsan bağışıklık eksikliği virüsü

HR: Tehlike oranı (Hazard Ratio)

GFR: Glomerül filtrasyon hızı

fL: Femtolitre

g/dL: Gram/desilitre

H-FABP: Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein

hsTnT: Yüksek duyarlılıklı troponin

HCT: Hematokrit

INR: International normalized ratio (Uluslararası normalleştirilmiş oran)

IU: International unit (Uluslararası ünite)

IV: intravenöz

KPET: Kardiyopulmoner egzersiz testi

KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

KVA: K vitamini antagonisti

LMR: Lenfosit monosit oranı

MI: Miyokard infarktüsü

mg/dL: Miligram/desilitre

µg FEU/L: mikrogram 40 fit konteyner eşdeğer birimi(Forty-foot equivalent unit)/litre

mm: Milimetre

mmHg: Milimetre civa

mmol/L: Milimol/litre

MPV: Ortalama platelet hacmi

MRA: Manyetik rezonans anjiyografi

Na: Sodyum

NCT: Ulusal klinik araştırma

ng/L: Nanogram/litre

NLR: Nötrofil lenfosit oranı

NT-proBNP: N-terminal pro-beyin tipi natriüretik peptid

OR: Odds ratio

PAB: Pulmoner arter basıncı

PCC: Protein kompleks konsantresi

PEİTHO: Pulmoner Emboli Tromboliz denemesi

PESI: Pulmoner emboli şiddet indeksi

PH: Pulmoner hipertansiyon

PIOPED: Pulmoner Emboli Tanısında Prospektif Araştırma

PLR: Platelet lenfosit oranı

PTE: Pulmoner tromboemboli

PVR: Pulmoner vasküler direnç

RDW: Eritrosit dağılım genişliği

rtPA: Rekombinant doku tipi plazminojen aktivatörü

SaO₂: Arteriyel oksijen doygunluğu

SH: Standart heparin

sPESI: Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi

TA: Tansiyon arteriyel

TAPSE: Triküspit kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi

TÖE: Transözofageal ekokardiyografi/ekokardiyogram

TTD: Türk Toraks Derneği

TTE: Transtorasik ekokardiyografi/ekokardiyogram

U: Birim

V/P: Ventilasyon/perfüzyon (akciğer sintigrafisi)

VTE: Venöz tromboembolizm

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Hemodinamik instabilite olmayan şüpheli pulmoner embolide bilgisayarlı tomografi öncelikli tanı ve tedavi yaklaşımı.....	22
Şekil 2.2. Hemodinamik instabilite olmayan şüpheli pulmoner embolide V/P sintigrafisi öncelikli tanı ve tedavi yaklaşımı.....	23
Şekil 2.3. Hemodinamik instabilitesi bulunan şüpheli pulmoner emboli.....	24
Şekil 2.4. Riske göre tedavi yaklaşımları.....	27
Şekil 2.5. Yüksek riskli pulmoner tromboembolide acil tedavi.....	28
Şekil 4.1. Genel ve mortalite grubundaki cinsiyet dağılımı.....	56

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. VTE için risk faktörleri.....	5
Tablo 2.2. Wells skoru ve basitleştirilmiş Wells skoru pulmoner tromboemboli klinik tahmin kriterleri.....	9
Tablo 2.3. Pulmoner tromboemboli hastalarının erken (hastane içi veya 30 günlük) ölüm riskine göre sınıflandırılması.....	16
Tablo 2.4. Pulmoner tromboembolide hemodinamik instabilite tanımı.....	17
Tablo 2.5. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI ve sPESI).....	18
Tablo 2.6. Hestia dışlama kriterleri.....	29
Tablo 2.7. Vücut ağırlığına göre standart heparin intravenöz infüzyonun uygulaması.....	33
Tablo 2.8. Heparin tedavisinin kontrendikasyonları.....	34
Tablo 2.9. Ülkemizde bulunan DMAH'lar ve tedavi dozları.....	35
Tablo 2.10. Doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK).....	37
Tablo 2.11. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları.....	39
Tablo 4.1. Hastaların sosyo-demografik, klinik özellikleri.....	49
Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar ve radyolojik özellikleri.....	51
Tablo 4.3. Hastaların sosyo-demografik, klinik özelliklerinin 30 günlük mortalite durumlarına göre dağılımı.....	54
Tablo 4.4. Hastaların laboratuvar özelliklerinin 30 günlük mortalite durumlarına göre dağılımı.....	57

Tablo 4.5. Hastaların radyolojik özelliklerinin 30 günlük mortalite durumlarına göre dağılımı.....	59
Tablo 4.6. Trombüs yükü (Qanadli) ile d-dimer ilişkisi.....	60
Tablo 4.7. Klinik, laboratuvar, radyolojik faktörlerin lojistik regresyon analizine göre 30 günlük mortalite ile ilişkisi.....	60



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Pulmoner tromboemboli (PTE), mortalite riskinin hızlı saptanması gereken, solunum sisteminin acil durumları arasında bulunan bir hastalıktır. Çalışmamızda, hastanemiz Göğüs Hastalıkları bölümünde yatışı olan bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi ile doğrulanmış PTE'si olan hastalarda demografik, klinik özelliklerin, laboratuvar ve radyolojik bazı faktörlerin 30 günlük mortalite ile ilişkisinin incelenmesi, PTE yönetimi ve tedavisinin yönlendirilmesine yardımcı olabilecek yeni sonuçların ortaya konulması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Göğüs Hastalıkları Servis ve YBÜ'de 01.01.2020 ve 15.10.2022 tarihleri arasında pulmoner emboli tanısıyla yatış verilmiş hastaların sosyodemografik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri, hastaların elektronik dosyaları ve arşiv dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir.

BULGULAR: Çalışmamızda yer alan 204 hastanın 75'i (%36,8) erkekti. Mortal seyreden hastaların yaşlarının ortanca değeri 82 yıl olarak bulundu. Mortalite 29 kişide gelişmişti (%14,2). Hastaların yaşının, sPESI skorlarının ve ESC 2019 kılavuzuna göre mortalite riskinin yüksekliği; tedavide trombolitik kullanımı varlığı; nabız yüksekliği; SaO₂ ve sistolik tansiyon düşüklüğü; GFR $\leq$ 60 mL/dk/1.73 m² olması; D-dimer, BUN, RDW ve CRP düzeylerinin yüksekliği, GFR, albümin düzeylerinin düşüklüğü; BUN-albümin, CRP-albümin ve nötrofil-lenfosit oranlarının yüksekliği 30 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur (p < 0,05). D-dimer düzeyleri ile trombus yükü arasında aynı yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak önemli ilişki bulunmuştur (p < 0,001).

SONUÇ: Pulmoner tromboembolide yaş, bahsi geçen klinik, laboratuvar özelliklerin birlikte değerlendirilmesi ile hastaların erken mortalitesi daha yüksek kesinlikte öngörülebilecektir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner tromboemboli, 30 günlük mortalite, yaş, nabız, SaO₂, sistolik tansiyon, GFR, BUN, albümin, CRP, NLR, D-dimer.

ABSTRACT

Radiological and Laboratory Factors Related To 30-Day Mortality In Pulmonary Thromboembolism

INTRODUCTION AND PURPOSE: Pulmonary thromboembolism (PTE) is a disease that requires rapid detection of mortality risk and is among the emergencies of the respiratory system. In our study, it was aimed to examine the relationship between demographic, clinical features, laboratory and radiological factors and 30-day mortality in patients with PTE confirmed by computed tomography pulmonary angiography, who were hospitalized in Chest Diseases, and to present new results that may help guide the management and treatment of PTE.

METHOD: Sociodemographic, laboratory and radiological characteristics, electronic files, and archive files of patients hospitalized in the Chest Diseases Service and ICU with the diagnosis of pulmonary embolism between 01.01.2020 and 15.10.2022 were retrospectively analyzed.

RESULTS: Of the 204 patients in our study, 75 (36.8%) were male. The median age of the mortal patients was 82 years old. The mortality was seen in 29 people (14.2%). The high risk of mortality according to the age of the patients, sPESI scores and ESC 2019 guidelines; presence of thrombolytic use in treatment; heart rate; low SaO₂ and systolic blood pressure; $GFR \leq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$; high D-dimer, BUN, RDW and CRP levels, low GFR, albumin levels; When the high BUN-albumin, CRP-albumin and neutrophil-lymphocyte ratios were associated with 30-day mortality ($p < 0.05$). A similar, moderate and statistically significant correlation was found between D-dimer levels and thrombus load ($p < 0.001$).

CONCLUSION: In pulmonary thromboembolism, the early mortality of the patients can be predicted with higher certainty by evaluating together the age, the aforementioned clinical and laboratory features.

Keywords: Pulmonary thromboembolism, 30-day mortality, age, pulse, SaO₂, systolic blood pressure, GFR, BUN, albumin, CRP, NLR, D-dimer.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE), tüm dünyada önemli bir kardiyovasküler sağlık sorunudur. Hastalarda ölüm, genellikle sağ ventrikül yetmezliği ve başvurudan sonraki ilk saatlerde meydana gelen dolaşım kollapsı nedeniyle gerçekleşir (Moser, 1990; Carson ve ark., 1992; Wood, 2002).

PTE'de risk değerlendirmesi, ayaktan tedavi için uygun hastaların belirlenmesi, yakın yoğun bakım veya servis takibine ihtiyaç duyan hastaların belirlenmesi veya tromboliz düşünülmesi gereken hastaları sınıflandırmak amacıyla yapılmalıdır. Nitekim Avrupa Kardiyoloji Derneği sınıflamasına göre yüksek, orta-yüksek ve orta-düşük risk gruplarına ayrılan hastalarda 30 günlük mortalite oranları %22, %7,7 ve %6,0 olarak bulunmuştur (Becattini ve ark., 2016).

Akut PTE'li hastaların çoğu başlangıç tedavisi sırasında hastanede kalsa da; hemodinamik instabilite, yüksek kardiyak biyobelirteç seviyeleri, miyokardiyal hasarı veya sağ ventrikül disfonksiyonu gösteren görüntüleme bulguları olmayan hastaların düşük riskli bir grup oluşturacağı ve buna göre bu hastaların erken taburculuk veya evde tedavi açısından değerlendirilebileceği öne sürülmüştür (Torbicki ve ark., 2008). PTE için önceki risk sınıflandırma modelleri, PTE'li hastalar için ölüm riskini ölçebilen bir klinik tahmin kuralı geliştirmeye çalışmıştır.

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) yönergeleri hastaları yüksek risk, orta-yüksek veya orta-düşük risk, düşük risk şeklinde sınıflandırır. 2019 ESC yönergelerine göre, orta riskli hastalarda hemodinamik kollaps meydana geldiğinde trombolize ihtiyaç duyulur (Konstantinides ve ark., 2020). Bu açıdan yoğun bakımda izlemi, artan destek tedavisi veya erken reperfüzyon gerektirebilecek; mortaliteyi tahmin ettirebilecek yüksek risk faktörleri belirlenebilirse, bu hastaların yakın monitörizasyonu ile klinik kötüleşme ve erken ölüm önlenabilir.

PTE'li hastaların çoğunluğu, sPESI skorlamasından en az 1 puan almaktadır ve tedaviyi optimize etmek amacıyla sağ ventrikül disfonksiyonunu değerlendirme işlemi için transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve kardiyak biyobelirteç ölçümü gibi

araştırmalara ihtiyaç duyulur (Jimenez ve ark., 2010, Konstantinides ve ark., 2014, Righini ve ark., 2011). sPESI < 1 grubunda tahmini 30 günlük mortalite %8,9 olduğundan, bu hastaların çoğu nihayetinde hastanede kalış süresini kısaltmaya aday olarak tanımlanır (Jimenez ve ark., 2010). Risk değerlendirmesinde sPESI < 1 olması, risk değerlendirmesindeki güvenliği şüpheli olmaya devam etmekte ve ek parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Son kılavuzlar, sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığını prediktif bir faktör olarak kabul eden alternatif skorlama sistemlerinin kullanılmasını savunmaktadır (Konstantinides ve ark., 2020). Pulmoner BT anjiyografi, pulmoner embolinin tanısının konulması ve sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları hakkında bilgi vererek mortalitenin öngörülmesine katkı sağlaması yanında özellikle malignite, enfarktüs, interstisyel akciğer hastalığı veya efüzyonlar gibi akciğer patolojilerini ortaya koyma açısından da faydalıdır. Ayrıca pulmoner arter (PA) apı, azigos ven çapı, koroner sinüs çapı, kalbin lateral ventrikül duvar çapı ile trombüs yükü ve dağılımı da değerlendirilebilir.

Beyin natriüretik peptidleri (BNP), kardiyak troponinler (cTn), D-dimer ve C reaktif protein (CRP) gibi farklı amaçlar için PTE hastalarında kullanılan farklı biyobelirteçlerin kan seviyeleri, bir takım birbiri ile ilişkili patofizyolojik mekanizmalara bağlıdır ve bu mekanizmaların altta yatan pulmoner tromboemboli ağırlığı üzerinde güçlü bir etkisi olabilir. PTE şüpheli olguların araştırılmasında kullanılan bir biyobelirteç olan d-dimer düzeyinin, doğrulanmış PTE'si olanlarda pıhtılaşma derecesi ve mortalite riski ile ilişkili olduğuna işaret eden kanıtlar vardır (Aujesky ve ark., 2006; Ganim ve ark. 2007). Ayrıca yükselmiş d-dimer seviyeleri, antikoaglan tedavinin kesilmesinden sonra PTE nüksünü de ngrdrebilir (Poli ve ark., 2013; van Hylckama Vlieg ve ark., 2015).

İnflamasyon, aterotrombotik hastalığın patofizyolojisinde ve venöz tromboembolizmin temelinde vardır ve tromboembolik komplikasyonlara yol açabilir (Levi ve ark., 2004; Zee ve ark., 2009). Trombüs gelişimi, lökositlerin erken bir ekstrasvazasyonu, proinflamatuvar mediyatörler ve selektinlerde bir yükselme ile belirgin olan, pulmoner arter ve derin venöz duvar inflamasyonu ile geniş ölçüde

ilişkilidir, bu da PTE'yi takiben güçlü bir immün tepkiye işaret eder (Eagleton ve ark., 2002). Vücuttaki damar içi boşlukların ana proteini olan sistemik beslenme durumunu yansıtan albümin bununla birlikte negatif bir akut faz reaktanıdır ve akut pulmoner tromboemboli hastalarındaki prognoz ile ilişkilidir (Hoskin ve ark., 2020).

Tam kan hücresi sayımı ucuz bir kan testidir. Nötrofil lenfosit oranı (NLR), nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları, hemoglobin düzeyi, hematokrit değeri, ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama trombosit hacmi (MPV), eritrosit dağılım genişliği (RDW) kardiyovasküler hastalıklarda, nörolojik hastalıklarda ve pulmoner tromboembolide incelenmiştir. Akut koroner sendromlarda trombotik ve inflamatuvar yollar arasındaki ilişki de çok sayıda çalışmada araştırılmıştır (Fox ve Kahn, 2005).

Renal fonksiyon bozukluğu, artmış mortalite ve morbidite ile de ilişkilendirilmiş kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörüdür (Hillege ve ark., 2006). Özellikle masif akut PTE'li hastalarda, azalan sol ventrikül dolumu ve diyastol sonu sola doğru interventriküler septal kayma ilişkili kardiyak debideki azalma ile uzun süreli sağ ventrikül iskemisi sonrası sağ ventrikül disfonksiyonuna ve nihayetinde de prerenal azotemiye neden olabilir. Hastaların renal durumu, protein metabolizma düzeyi ve beslenme durumu arasındaki ilişkiyi yansıtan önemli bir parametre olan BUN düzeyinin mortalitenin bağımsız göstergesi olduğu öne sürülmüştür (Jenab ve ark., 2020). Son zamanlarda, birçok rapor, PTE hastalarında bulunan renal disfonksiyonun PTE'li hastalarda risk sınıflandırmasına katkıda bulunabileceğini öne sürmüştür. Renal fonksiyonunun da PTE'nin risk değerlendirme modeline dahil edilmesi önerilmiştir (Chopard ve ark., 2020; Keller ve ark., 2017; Kostrubiec ve ark., 2019; Trimaille ve ark., 2019). Ayrıca renal fonksiyon dışında Aujesky ve arkadaşlarının PTE'li hastalardaki elektrolit bozukluklarından anormal sodyum seviyeleri ile mortalite arasında ilişki gösterdiği çalışmasını (Aujesky ve ark., 2005) daha sonra birçok çalışma da izlemiştir.

Çalışmamızın amacı, bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi ile doğrulanan PTE'li hastaların 30 günlük mortalitesi ile ilişkili olabilecek sosyo-demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik faktörleri değerlendirmek ve pulmoner emboli yönetiminin yönlendirilmesine yardımcı olabilecek yeni sonuçlar ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Tromboemboli

2.1.1. Epidemiyoloji

Venöz tromboembolizm (VTE), pulmoner emboli ve/veya derin ven trombozu varlığıdır ve dünya çapında inme ve miyokard enfarktüsünden sonra görülen en sık üçüncü akut kardiyovasküler sendromdur (Raskob ve ark., 2014). Epidemiyolojik çalışmalarda, pulmoner tromboemboli yıllık insidans oranları 100.000’de 39 ile 115 arasında değişmektedir; DVT için ise insidans oranları 100.000 popülasyonda 53 ile 162 arasında değişir (Keller ve ark., 2020; Wendelboe ve Raskob, 2016).

İleri yaş hastalığı olan venöz tromboembolizmde ortalama yaş 50 ve üzerindedir. Kesitsel verilere göre, VTE insidansı ≥ 80 yaşındaki bireylerde hayatın 40’lı yaşlarına göre yaklaşık olarak sekiz kat daha yüksektir (Wendelboe ve Raskob, 2016).

VTE’nin önümüzdeki yıllarda dünya çapında sağlık sistemleri üzerinde giderek artan bir yük oluşturacağı düşünülmektedir. Venöz tromboembolizmin mortalitesi altta yatan hastalıklara ve pulmoner tromboembolizmin ağırlığına göre değişen oranlarda görülebilir. Bir çalışmada PTE’ye bağlı 7 günlük mortalite ise %1,1 iken otuz günlük mortalite %1,8 olarak bulunmuştur (Jimenez ve ark., 2016).

Yeterli tedavi almayanlarda da mortalite artmaktadır. Daha etkili tedavilerin artan kullanımı ve görünüşe bakılırsa kılavuzlara daha iyi uyumun (Jimenez ve ark., 2018; Roy ve ark., 2006), son dönemde PTE'nin prognozu üzerinde yararlı etkileri gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, modern çağda PTE'nin (PTE olmayan veya subsegmental PTE) aşırı tanısına yönelik bir meyil de vardır (Wiener ve ark., 2011). Bu da toplam sayıyı yalancı bir şekilde artırarak vaka ölüm oranlarında azalmaya sebep olabilir.

2.1.2. Risk faktörleri

Tablo 2.1. VTE için risk faktörleri (Konstantinides ve ark., 2020'den değiştirilerek kullanılmıştır)

Mzjör risk faktörleri(risk oranı > 10 kat)
Spinal kord hasarı
Majör travma
Son 90 günde geçirilmiş miyokard infarktüsü
Geçirilmiş VTE
Diz ya da kalça protezi
Kalp yetersizliği ve atriyal flutter/fibrilasyon sebebiyle hastanede yatmak (son 90 gün)
Orta risk faktörleri(risk oranı > 10 kat)
Otoimmün hastalık
Artroskopik diz cerrahisi
Kan transfüzyonu
Kemoterapi
İntravenöz kateter
Santral venöz kateter
Konjestif kalp yetmezliği ya da solunum yetmezliği
Hormon replasman tedavisi
İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Oral kontraseptif tedavi
Eritropoez uyarıcı ajanlar
İn vitro fertilizasyon
Enfeksiyon (özellikle üriner sistem enfeksiyonu, pnömoni ve HIV)
Postpartum tedavi
Süperfisiyal ven trombozu
Paralitik inme
Trombofili
Kanser (metastaz varlığında risk yüksek)
Zayıf risk faktörleri(risk oranı > 10 kat)
Diabetes mellitus
Arteriyel hipertansiyon
Laparoskopik cerrahi (kolesistektomi)
İleri yaş
Üç günden daha fazla yatak istirahati
Variköz venler

Tablo 2.1. VTE için risk faktörleri (Konstantinides ve ark., 2020'den değiştirilerek kullanılmıştır) (devam)

Gebelik
Obezite
Venöz kateterler
Uçak veya araba yolculuğu gibi uzun süreli hareketsiz oturmak

*VTE: Venöz tromboembolizm, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

Damar içi pıhtılaşmada rol alan faktörler; hiperkoagülabilité, damar endotel hasarı, staz olarak sayılabilir. VTE için yatkınlaştırıcı genetik ve çevresel faktörler Tablo 2.1’de bulunmaktadır (Konstantinides ve ark., 2020).

2.1.3. Fizyopatoloji

Pulmoner tromboemboli (PTE) azalan mortalite ve artan insidans oranı ile birlikte kardiyovasküler ölümün sık görülen bir sebebidir (Konstantinides ve ark. 2020). Akut PTE hem dolaşıma hem de gaz alışverişine müdahale eder. Arteria pulmonalis yatağının toplam kesit alanının %30 ila %50'sinden daha fazlası trombüs tarafından tıkanırsa pulmoner arter basıncı (PAB) artar (McIntyre ve ark., 1971). Etkilenen pulmoner bölgedeki hipoksik vazokonstriksiyon ve anatomik obstrüksiyon, arteriyel kompliansta azalmaya ve PVR'de orantılı bir artışa sebep olur (Lankhaar ve ark., 2006).

Frank-Starling mekanizması ile PVR'deki ani artış, sağ ventrikül miyokardının kontraktıl özelliklerini değiştiren sağ ventrikülün dilatasyonu ile sonuçlanır. Sağ ventriküldeki basınç ve hacimdeki artış, miyosit gerilmesinde ve sağ ventrikül duvar geriliminde artışa sebep olur. Sağ ventrikülün kasılma süresi uzar. Nörohumoral aktivasyon ile kronotropik ve inotropik stimülasyon ortaya çıkar. Sistemik vazokonstriksiyon birlikteliğiyle bu kompensatuar mekanizmalar, tromboze pulmoner vasküler yaktan akışı iyileştirerek ve böylece sistemik kan basıncını (BP) geçici olarak stabilize ederek PAB'ı artırır. Bununla birlikte, ön koşullandırılmamış, ince duvarlı bir sağ ventrikül ortalama bir PAB > 40 mmHg oluşturamadığından, ani adaptasyonun kapsamı sınırlıdır.

Sol ventrikülde sağ ventrikül kontraksiyon süresinin diyastolün erken safhalarına kadar uzunluğu, interventriküler septumda sola doğru yer değiştirmeye yol açar

(Marcus ve ark., 2008). Ventriküllerin senkronizasyonunu bozan sağ dal bloğunun gelişmesidir. Sonuç olarak, erken diyastolde sol ventrikül dolumu engellenerek kalp debisinde bir azalmaya sebep olabilir ve sistemik hipotansiyona ile hemodinamik instabiliteye katkı yapabilir (Mauritz ve ark., 2011).

Son olarak, miyokard hasarının dolaşımdaki yüksek biyobelirteç seviyeleri ile erken negatif bir sonuç ilişkisi, sağ ventrikül iskemisinin PTE'nin akut fazında patofizyolojik önemi olduğunu da göstermektedir (Lankeit ve ark., 2008; Lankeit ve ark., 2011).

PTE'de solunum yetmezliği ağırlıklı olarak hemodinamik bozuklukların bir sonucudur (Burrowes ve ark., 2011). Düşük kardiyak output, karışık venöz kanda satürasyon düşüklüğüne neden olur. Tromboze pulmoner arterlerdeki akımın azaldığı bölgeler, tıkalı olmayan pulmoner damarların perfüze ettiği kılcal yataktaki akımın arttığı bölgelerle birleştiğinde, hipoksemi gelişmesine katkı yapan ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu gelişir. Son olarak, hemodinamiyi etkilemese dahi, küçük distal emboli, hemoptizi, hafif olan plevral efüzyon veya plörit ile sonuçlanan alveoler hemoraji alanları oluşturabilir. Bu klinik tablo “pulmoner enfarktüs” olarak bilinir. Önceden kardiyorespiratuar hastalığı olan hastalar dışında, normalde gaz değişimi üzerindeki etkisi azdır.

Akut sağ ventrikül yetmezliği, akut PTE'de klinik sonucun ve klinik şiddetin ciddi bir belirleyicisidir. Hemodinamik instabilite belirtileri ve aşikar sağ ventrikül yetmezliği, erken (30 gün veya hastane içi) ölüm riskinin yüksek olmasına işaret eder.

Yüksek riskli pulmoner emboli, tanısının hızlıca konulup tedavi edilmesi gerekli acil bir hastalıktır. Hemodinamik bozukluğun olmayışı, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ya da pulmoner emboli ile ilişkili ölüm riski olmadığı anlamını taşımaz. Daha ayrıntılı değerlendirme ile risk oluşturacak faktörleri ortaya koymak gerekir.

2.1.4. Pulmoner tromboemboli tanısı

Pulmoner tromboemboli konusundaki farkındalığında artış ve başta bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) olmak üzere girişimsel olmayan görüntüleme yöntemlerinin giderek artan kullanılabilirliği sayesinde klinisyenlerin PTE için kuşku duyma ve teşhis çalışmalarına yönelmelerinde artış görülmüştür. Bu nedenle, PTE için

modern çağda invaziv olmayan teşhis yaklaşımları değerlendirilirken, test öncesi hastalık olasılığı çok düşük olan hasta popülasyonlarında pulmoner tromboemboliyi güvenli bir şekilde dışlayabilmelerinin sağlanması oldukça önem taşımaktadır (Dronkers ve ark., 2017). Tanısal işlemlerin maliyetini azaltma, radyasyondan kaçınma ve kanama riski oluşturan antikoagülanların erken dönemde gereksiz kullanımını önleme de amaçlanmalıdır.

2.1.4.1. Klinik değerlendirme

Akut pulmoner tromboembolinin klinik semptomları hastalığa özgü değildir. Çoğu zaman, göğüs ağrısı, dispne, hemoptizi veya senkop olan bir hastada PTE'den şüphelenilir (Miniati ve ark., 1999; Pollack ve ark., 2011; Wells ve ark., 1998). Hemodinamik instabilite, çok şiddetli azalmış hemodinamik rezerv ile merkezi veya yaygın pulmoner tromboemboliyi gösterdiğinden, nadir ama önemli bir şeklidir. Hemodinamik instabilite, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir ve senkop oluşabilir (Barco ve ark., 2018). Bazı durumlarda, PTE asemptomatiktir veya farklı bir tanısal çalışma esnasında rastlantısal olarak ortaya çıkabilir.

Dispne, santral pulmoner tromboembolide şiddetli ve akut olabilir; periferik küçük PTE'de geçici olabilir ve genellikle hafiftir. Önceden akciğer hastalığı veya kalp yetmezliği bulunan vakalarda ilerleyici nefes darlığı, PTE'nin tek belirtisi olabilmektedir. PTE'nin sık görülen bir semptomu olan göğüs ağrısı genellikle plevral irritasyon sebebiyledir ve pulmoner enfarktüse sebep olan distal emboli sonucu oluşur (Stein ve Henry, 1997). Santral PTE'de göğüs ağrısı, muhtemelen sağ ventrikül iskemisini yansıtan ve aort diseksiyonu veya akut koroner sendromdan ayırıcı tanı gerektiren tipik bir göğüs ağrısı karakterine de sahip olabilir.

Tablo 2.2. Wells skoru ve basitleştirilmiş Wells skoru pulmoner tromboemboli klinik tahmin kriterleri (Ceriani ve ark., 2010; Le Gal ve ark., 2006; Wells ve ark., 2001; Wolf ve ark., 2004'den değiştirilerek kullanılmıştır.)

Bulgu	Puan	Basitleştirilmiş
Farklı tanı olasılığı düşük	3	1
Derin ven trombozu semptom ve bulguları varlığı	3	1
Taşikardi (> 100/dakika)	1,5	1

Önceden derin ven trombozu veya pulmoner emboli öyküsü	1,5	1
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1,5	1
Kanser varlığı	1	1
Hemoptizi	1	1
	Wells < 2.0 puan : Düşük olasılık 2-6 puan: Orta olasılık > 6 puan: Yüksek olasılık ≤ 4 puan: PTE olası değil > 4 puan: PTE olası	Basitleştirilmiş Wells 0-1 puan: PTE olası değil ≥ 2 puan: PTE olası

Semptomlara ek olarak, VTE için yatkınlık oluşturan etmenlerin bilinmesi önemlidir; bununla birlikte, PTE'li hastaların %40'ında predispozan faktörler bulunmaz (White, 2003).

Bulguları genellikle PTE'ye özel olmamasına rağmen akciğer grafisi sıklıkla anormaldir, diğer angina veya nefes darlığı nedenlerini dışlamak için yararlı olabilir (Elliott ve ark., 2000).

Genellikle VTE için yatkınlık oluşturan etmenlerin varlığı ile şikayetler ve bulguların kombinasyonu, PTE'den şüphelendirilmesine neden olur. Klinik değerlendirme, genellikle ayırıcı teşhis için elektrokardiyogram ve göğüs röntgeni gibi sıradan testlerle devam eder. Klinik değeri kanıtlanan ve en sık kullanılan klinik tahmin kriterleri Wells ve modifiye Geneva kriterleridir (Ceriani ve ark., 2010; Le Gal ve ark., 2006; Wells ve ark., 2001; Wolf ve ark., 2004) (Tablo 2.2).

2.1.4.2. Laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri

Pulmoner tromboembolide en önemli adım hastalıktan kuşkulananmak, risk faktörlerinin saptanması, alternatif tanıların dışlanmasıdır. Hastalığa özel bir akciğer grafisi, elektrokardiyografi, tam kan sayımı, arter kan gazı veya biyokimyasal bulgu olmasa da değerlendirmeye katkı sağlayabilir.

2.1.4.2.1. Akciğer grafisi

Kardiyak veya pulmoner hastalığı olmayan PTE'li hastaların akciğer grafisi yaklaşık %20-25'inde normaldir. Ancak göğüs röntgeninin normal olması PTE olasılığını ortadan kaldırmaz.

Akciğer grafisinde plevra sıvısı, çizgisel (subsegmental) atelektazi, pulmoner arter genişlemesi, Hampton hörgücü (plevral tabanlı opasite), diyafragma yükselmesi, sağ ventrikül belirginleşmesi, ani damar kesilmesi, Westermarck işareti (lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı) izlenebilir.

2.1.4.2.2. Arter kan gazları

Hipoksemi sıktır, ancak hastaların %40'ından azı normal arteriyel oksijen saturasyonuna (SaO₂) sahiptir ve hastaların %20'sinde normal alveoler-arteriyel oksijen gradyanı mevcuttur (Rodger ve ark., 2000; Stein ve ark., 1996). Hipokapni de sıklıkla mevcuttur. Respiratuar alkaloz gebelik, pnömoni, akciğer ödemi veya sepsis gibi durumlarda da oluşabilir. Ayrıca arter kan gazları normal akut pulmoner embolili hastaların %10-25'inde olabilir (Stein ve ark., 1991).

2.1.4.2.3. Elektrokardiyografi

Pulmoner tromboembolizmde görülen EKG bulguları sinüs taşikardisi, atriyal aritmiler, akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3), V1'de QR, sağ aks sapması, DIII ve aVF'de Q dalgası, sağ ventrikül yüklenme bulguları (V1-V3 ya da V4'e kadar T dalgasında negatifleşme, V5'te S dalgası, sağ dal bloğu, V4-6'da ST çökmesi, V1, aVR ve DIII'te ST yükselmesi) olarak söylenebilir (Geibel ve ark., 2005). Hastalarda atriyal fibrilasyon da dahil olmak üzere atriyal aritmiler izlenebilmektedir. V1-V4 derivasyonlarında T dalgalarının ters çevrilmesi gibi, V1'de bir QR paterni, bir S1Q3T3 paterni ve sağ dal bloğu gibi sağ ventrikül disfonksiyonuna işaret eden değişiklikler, genellikle daha şiddetli pulmoner tromboemboli vakalarında bulunur (Shopp ve ark., 2015); daha hafif vakalarda ise hastaların %40'ında mevcut olan tek anormallik sinüs taşikardisi olabilir.

2.1.4.2.4. D-dimer testi

Akut tromboz varlığında, fibrinoliz ve pıhtılaşmanın birlikte aktive olması nedeniyle plazmada d-dimer seviyeleri yükselir. D-dimer testinin negatif tahmin değeri yüksektir ve normal olan bir d-dimer seviyesi, akut DVT veya PTE'yi genellikle düşündürmez. Öte yandan, yükselmiş d-dimer düzeylerinin pozitif tahmin değeri düşüktür ve d-dimer testi PTE'nin doğrulanması için elverişli değildir. D-dimer ayrıca kanserli hastalarda (Di Nisio ve ark., 2015; Righini ve ark., 2006), hastanede yatan hastalarda (Douma ve ark., 2011; Miron ve ark., 1999), şiddetli enflamatuvar hastalık veya enfeksiyonda ve hamilelik sırasında (Chabloz ve ark., 2001; Francalanci ve ark., 1995) daha sık yükselir.

Bir dizi d-dimer testi olduğundan, klinisyenler kendi hastanelerindeki testin tanısal performansından haberdar olmalıdır. Kantitatif enzime bağlı immünosorbent testinden (ELISA) türetilen testler $\geq$ %95 tanısal duyarlılığa sahiptir ve test öncesi orta veya düşük olasılığı olan hastalarda PTE'yi dışlamada kullanılabilir. Acil serviste klinik olasılıkla birlikte, negatif bir ELISA d-dimer, farklı bir test yapılmaksızın PTE kuşkulu hastaların yaklaşık olarak %30'unda hastalığı dışlayabilir (Perrier ve ark., 2004; Perrier ve ark., 2005; Wells ve ark., 2001).

D-dimer'in 80 yaşın üzerindeki hastalarda şüpheli PTE'deki özgüllüğü yaşla birlikte sürekli olarak yaklaşık %10'a düşer (Righini ve ark., 2000). Yaşa göre ayarlanmış d-dimer testinin sınır değerlerin kullanılması, testin performansını yaşlılarda iyileştirir. Çok merkezli 3346 olgudan oluşan prospektif kohort çalışmasında önceden onaylanmış yaşa göre ayarlanmış bir eşik değeri (> 50 yaş hastalar için $\text{yaş} \times 10 \mu\text{g/L}$) değerlendirmiştir ve yanlış negatif bulgular olmaksızın pulmoner embolinin dışlanabilmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Righini ve ark., 2014).

2.1.4.2.5. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi

Çok detektörlü BTPA, pulmoner damarların görüntülenmesinde pulmoner tromboemboli kuşkusu olan vakalarda tercih edilen bir yöntemdir.

Subsegmental seviyeye kadar pulmoner arterlerin yeterli şekilde görüntülenmesini sağlar (Carrier ve ark., 2010; Ghaye ve ark., 2001; Patel ve ark., 2003). Pulmoner

Emboli Tanısında Prospektif Araştırma (PIOPED) II çalışması, PTE tanısında (esas olarak dört detektörlü) BTPA için %96 özgüllük ve %83 duyarlılık gözlemlenmiştir (Stein ve ark. 2006). Yüksek klinik olasılıklı hastalarda tedavi kararı için, d-dimer istenmeden doğrudan çok detektörlü bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi kullanılmalıdır. Çalışmada BTPA'nın pozitif prediktif değeri klinik olasılığı düşük olan vakalarda çok daha düşük saptanırken (%58) orta veya yüksek klinik olasılığı olan vakalarda ise yüksek (%92-96) saptanmıştır. Bu nedenle klinisyenler, klinik düşünce ile BTPA sonucu arasında uyumsuzluk olması durumunda farklı testler yapmayı düşünmelidir. Öte yandan BTPA'sı negatif saptanan ve klinik olasılığı yüksek olan vakaların daha fazla araştırılmasının gerekip gerekmediği tartışmalıdır.

2.1.4.2.6. Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi

Kullanımı oldukça yaygın olan pulmoner ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, çok detektörlü BTPA sonrası daha az kullanılmaya başlanmıştır. Planar ventilasyon perfüzyon taraması, şüpheli PTE için yerleşik bir tanı testidir. Perfüzyon taramaları, kripton-81 gazı, ksenon-133 gazı, teknetyum-99m etiketli aerosoller veya teknetyum-99m etiketli karbon mikropartiküller (Technegas) gibi çoklu izleyicilerin kullanılabileceği ventilasyon çalışmaları ile birleştirilir. Sintigrafideki ventilasyon taramasının amacı spesifiteyi arttırmaktır. Akut PTE'de ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu yani hipoperfüze segmentlerdeki ventilasyonun normal olması gerekir. Daha düşük kontrast madde ve radyasyon ile koruyucu bir işlem olan ventilasyon perfüzyon taraması, kontrast madde ile indüklenen anafilaksi öyküsü olan ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar, genç (özellikle kadın) hastalarda, klinik olasılığı düşük ve göğüs röntgeni normal olan ayaktan hastalarda, hamile kadınlarda, hastalarda tercihen uygulanabilir. (Reid ve ark., 2009).

Planar pulmoner tarama sonuçları, PTE tanısı olarak kabul edilen yüksek olasılıklı tarama, normal tarama (PTE yok) ve tanısal olmayan tarama şeklindedir (Anderson ve ark., 2007; Bajc ve ark., 2008; Glaser ve ark., 2011; Gottschalk ve ark. 1993; Sostman ve ark., 1994; Waxman ve ark., 2017).

2.1.4.2.7. Pulmoner anjiyografi

Geçmişte, akut PTE'nin teşhisi veya ekartasyonu için pulmoner anjiyografi “altın standart” idi, ancak daha az girişimsel BTPA benzer tanısal doğruluk sağladığı için artık nadiren uygulanmaktadır (Diffin ve ark., 1998; Qanadli ve ark., 2000; Stein ve ark., 1999). Cerrahi veya kateter embolektomi öncesi pıhtı yaygınlığının saptanması amacıyla yüksek klinik olasılıklı vakalarda invaziv olmayan tanı yöntemleriyle PTE tanısı dışlanamadığında da kullanılabilir.

2.1.4.2.8. Manyetik rezonans anjiyografi

Kuşkulu PTE durumlarında manyetik rezonans anjiyografi (MRA)'ye başvurulmaktadır. Ancak, bu tekniğin ümit verici olmasına rağmen büyük ölçekli çalışmaların sonuçları düşük duyarlılığı, yüksek oranda net olmayan görüntüler ve çoğu acil durumda yüksek olmayan kullanılabilirliği nedeniyle henüz uygulama için hazır olmadığını göstermektedir (Revel ve ark., 2012; Stein ve ark., 2010).

2.1.4.2.9. Ekokardiyografi

Akut pulmoner tromboembolide, ekokardiyografi ile sağ ventrikül basıncı aşırı yüklenmesi ve disfonksiyonu tespit edilebilir. Sağ ventrikülün üç boyutlu hali göz önüne alındığında, sağ ventrikül boyutu veya işlevi hakkında güvenilen ve hızlıca bilgi sağlayan tek bir ekokardiyografik belirteç bulunmamaktadır. %40-50 olarak bildirilen negatif prediktif değer nedeniyle, negatif bir sonuç pulmoner tromboemboliyi dışlayamaz (Grifoni ve ark., 2000; Roy ve ark., 2005; Torbicki ve ark., 1999). Öte yandan, akut pulmoner embolinin yokluğunda sağ ventrikülün aşırı yüklenmesi veya disfonksiyon belirtileri de görülebilir ve bunlar eşlik eden solunumsal veya kardiyak hastalığına bağlı olabilir (Bova ve ark., 2003).

Sağ ventrikül dilatasyonu, PTE'li vakaların $\geq$ %25'inde transtorasik ekokardiyografide (TTE) bulunur ve hastalığın risk tasnifi için faydalıdır (Kurnicka ve ark., 2016). Sağ ventrikül çıkış yolunda ölçülen pulmoner ejeksiyon hızlanma süresinin < 60 ms ile tepe sistolik triküspit kapak gradyanı < 60 mmHg ("60/60" işareti) veya sağ ventrikül apeksiyle karşılaştırıldığında sağ ventrikül serbest duvarının depresif kontraktilesi (McConnell işareti) PTE düşündürür (Kurzyna ve ark., 2002). Sağ ventrikül basıncı

aşırı yüklenmesinin ekokardiyografik belirtilerinin saptanması, akut PTE'yi sağ ventrikül serbest duvar hipokinezi veya McConnell işaretini taklit edebilen sağ ventrikül enfarktüsüne bağlı akineziden ayırmaya yardımcı olur (Casazza ve ark., 2005). PTE hastalarının yaklaşık %10'unda ekokardiyografinin, kalp kapak hastalığı veya sol ventrikül sistolik disfonksiyonu gibi potansiyel olarak yanıltıcı tesadüfi bulgular gösterebileceğine dikkat edilmelidir (Kurnicka ve ark., 2016). Azalmış triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) de PTE hastalarında bulunabilir (Lobo ve ark., 2014; Pruszczyk ve ark., 2014).

2.1.4.2.10. Alt ekstremitte venöz ultrasonografi

Vakaların çoğunluğunda pulmoner tromboemboli, alt ekstremitedeki DVT'den ve çok az sıklıkla üst ekstremitedeki DVT'den (çoğunlukla venöz kateterizasyonu takiben) kaynaklanır. Venografinin kullanıldığı bir çalışmada, kanıtlanmış PTE'si olan vakaların %70'inde DVT saptanmıştır (Hull ve ark., 1983). Kompresyon venöz ultrasonografinin proksimal semptomatik DVT için yaklaşık %95 özgüllüğü ve %90'dan fazla duyarlılığı vardır (Kearon ve ark., 1998; Perrier ve Bounameaux, 1998). Kompresyon venöz ultrasonografi ile PTE'li hastaların %30-50'sinde DVT gösterilmiştir (Kearon ve ark., 1998; Perrier ve Bounameaux, 1998; Righini ve ark., 2008) ve pulmoner tromboemboli olduğundan kuşkuilanılan hastalarda proksimal DVT varlığı, daha fazla gereksiz test yapmadan antikoagülan tedaviyi başlayabilmek için yeterlidir (Le Gal ve ark., 2006). Bununla birlikte, proksimal DVT'nin varlığı ile PTE'nin dolaylı olarak doğrulandığı hastalar, erken ölüm riski ve PTE şiddeti açısından risk değerlendirmesine tabi tutulmalıdır.

2.1.4.2.11. Bilgisayarlı tomografi venografi

Kontrastlı venografi, derin ven trombozu tanısı için altın standarttır. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi kullanırken, aynı çekim sırasında alt ekstremiteye yönelik bilgisayarlı tomografi venografi ile bacakların yüzeyel olmayan venlerini görüntülemek de mümkündür (Righini ve ark., 2008; Stein ve ark., 2006).

2.1.5. Pulmoner tromboemboli şiddetinin değerlendirilmesi

Akut pulmoner tromboembolizmde asemptomatik hastalar olabileceği gibi hemodinamik instabilite nedeniyle ani kayıp yaşanan hastalar da bulunmaktadır. Makul tedavi yönetim stratejisini tespit etmek için akut PTE'li hastaların risk sınıflandırması zorunludur. İlk risk sınıflandırması, yüksek bir erken ölüm riskini gösteren hemodinamik istikrarsızlığın klinik semptomlarına ve belirtilerine dayanmaktadır. Pulmoner tromboembolili hastalarda hastane yatışı ve ilk 30 günlük mortalite riskine göre sınıflandırma Tablo 2.3'te yer almaktadır.

Başvuru anında hemodinamik instabilitenin yokluğunda, erken taburculuk ile hastanın hastaneye yatırılması veya izlenmesi için gerekli olduğundan PTE'nin risk sınıflandırması önerilir. Tablo 2.3, orta ve düşük riskli PTE'yi ayırt etmek için kullanılan klinik, laboratuvar ve görüntüleme parametrelerine genel bir bakış sağlamaktadır. Basitleştirilmiş veya orijinal haliyle PESI, akut PTE epizodunun ciddiyetine ilişkin temel göstergelerin hastanın komorbiditesi ve ağırlaştırıcı koşullar ile birleştirildiği için en yaygın olarak kullanılan ve bugüne kadar en kapsamlı şekilde doğrulanmış klinik skordur. Genelde, 0 olan sPESI skoru veya sınıf I-II PESI, düşük riskli PTE'nin güvenilir bir öngördürücüsü olarak düşünülür. Dikkatten kaçmaması gereken bir konu da hesaplanan sPESI 0 veya PESI I–II olmasına rağmen, TTE'de (veya BTPA) sağ ventrikül işlev bozukluğu belirtileri veya yükselmiş kardiyak biyobelirteç seviyeleri mevcut olan hastalar orta risk kategorisine göre sınıflandırılmasıdır. Klinik parametrelere ek olarak, hem sağ ventrikül disfonksiyonu (ekokardiyografi veya BTPA'da) hem de dolaşımda yüksek kardiyak marker seviyeleri kanıtı gösteren orta risk grubundaki hastalar orta-yüksek risk sınıfına girer. Hemodinamik instabilite veya kollapsın erken saptanmasına ve sonuç olarak reperfüzyon tedavisine ihtiyaç duyulmasını saptayabilmek için bu vakalarda

Tablo 2.3. Pulmoner tromboemboli hastalarının erken (hastane içi veya 30 günlük) ölüm riskine göre sınıflandırılması (Konstantides ve ark., 2020'den değiştirilerek kullanılmıştır.)

Erken mortalite riski	Risk Belirteçleri
-----------------------	-------------------

		Hemodinamik İstabilite	PTE şiddetinin klinik parametreleri ve/veya komorbidite: PESI sınıf III ve V veya sPESI ≥ 1	Transtorasik EKO veya BTPA'da sağ ventrikül işlev bozukluğu	Artmış kardiyak troponin seviyeleri
	Yüksek	+	+	+	+
Orta	Orta-yüksek	-	+	+	+
	Orta-düşük	-	+	Biri + veya hiç	
	Düşük	-	-	-	Opsiyoneldir, istendiyse negatif olmalı.

*PTE: Pulmoner tromboembolizm, PESI: Pulmoner embolizm şiddet indeksi, BT: Bilgisayarlı tomografi, sPESI: Basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi, TTE: Transtorasik ekokardiyografi

yakın izlem önerilir (Meyer ve ark., 2014). Ekokardiyografi veya BTPA'da sağ ventrikülün normal görüldüğü ve/veya kardiyak belirteç seviyeleri normal olan hastalar, orta-düşük risk sınıfına girer. Diğer bir strateji olarak, PTE epizodunun şiddetini yarı nicel olarak değerlendirmek veya orta-düşük riskli ve orta-yüksek riskli PTE'yi ayırt etmek için, görüntüleme, laboratuvar ve klinik parametreleri birleştirilerek ileri prognostik skorların kullanılması akla getirilebilir.

2.1.5.1. Pulmoner tromboemboli şiddetinin klinik parametreleri

Pulmoner tromboemboli risk değerlendirmesinin başlangıcını oluşturan hemodinamik instabilite değerlendirmesi Tablo 2.4'te verilmiştir (Konstantinides ve ark., 2020; Sekhri ve ark., 2012). Bozulmuş sağ ventrikül dolumu ve/veya azalmış sağ ventrikül akış çıkışından kaynaklanan sistemik konjesyonla birlikte hızlıca progresyonu gösteren bir durum olarak tanımlanan akut sağ ventrikül yetmezliği (Harjola ve ark., 2016), akut PTE'de sonucun ciddi bir belirleyicisidir. Düşük sistolik kan basıncı, taşikardi, solunum yetmezliği (taşipne ve/veya düşük SaO₂) ve senkop, kombinasyon

halinde veya tek başına, akut PTE'de olumsuz bir kısa vadeli prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

PTE şiddeti ve erken ölümle doğrudan bağlantılı klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularıyla birlikte, bir hastanın genel mortalite riskini ve mortalitesini değerlendirmek için komorbidite ve ağırlaştırıcı koşullar ile ilgili temel parametrelere ihtiyaç duyulur. Pulmoner tromboembolideki prognostik klinik faktörler için genel olarak Tablo 2.5'te yer alan PESI veya sPESI (orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi) skorlarından yararlanılır (Aujesky ve ark., 2005; Donze ve ark., 2008; Elias ve ark., 2016; Jimenez ve ark., 2010; Kohn ve ark., 2015; Righini ve ark., 2011; Sam ve ark., 2011).

Akut PTE'ye eşlik eden DVT tanısı, bağımsız olarak ölümle ilişkili olarak negatif bir prognostik faktör olarak tanımlandığı görülmüştür (Becattini ve ark., 2016; Jimenez ve ark., 2010).

Tablo 2.4. Pulmoner tromboembolide hemodinamik instabilite tanımı (Konstantides ve ark., 2020'den değiştirilerek kullanılmıştır.)

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

2.1.5.2. Sağ ventrikül boyutunun ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Sağ ventrikül boyutu ve fonksiyonu ekokardiyografi ve bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografi ile değerlendirilebilir. Pulmoner tromboemboli hastalarının

Tablo 2.5. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI ve sPESI)

	Skor
--	------

Değişken	Orijinal PESI		Basitleştirilmiş PESI
Erkek cinsiyet	10		
Yaş > 80 yıl	Yaş/yıl		1
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg	30		1
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	10		1
Kalp yetersizliği öyküsü	10		
Kalp hızı ≥ 110/dakika	20		1
Kanser varlığı	30		1
Solunum hızı ≥ 30/dakika	20		
Vücut ısı < 36	20		
SaO2 < %90	20		1
Mental durum değişikliği	60		
	PESI		sPESI
	Düşük risk Sınıf I ≤ 65 Sınıf II: 66-85	Yüksek risk Sınıf III: 86-105 Sınıf IV: 106-125 Sınıf V: > 125	Düşük risk: 0 Yüksek risk ≥ 1

*Kronik kardiyopulmoner hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)

erken riskini kategorize etmek için kullanılan ekokardiyografik parametreler vardır. Bunlardan TAPSE < 16 mm ve sağ ventrikülün sol ventriküler çapa oranı $\geq 1,0$, olumsuz seyir ile ilişkinin en sık bildirildiği bulgulardır (Pruszczyk ve ark., 2014). Sistematik incelemeler ve meta-analizler, başvuruda hemodinamisi stabil görünen hastalarda ekokardiyografide sağ ventrikül işlev bozukluğunun kısa vadeli yüksek mortalite riski ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür (Coutance ve ark., 2011; Sanchez ve ark., 2008). Sağ ventrikülün fonksiyonu ve morfolojisinin ekokardiyografik olarak değerlendirmesi, akut pulmoner tromboembolili normotansif hastaların klinik uygulamada prognostik değerlendirmesi için değerli bir araçtır. Ayrıca sağ ventrikül disfonksiyonuna ek olarak, ekokardiyografi, her ikisi de akut PTE'li hastalarda artmış mortalite ile ilişkili olan açık foramen ovale yoluyla sağdan sola şantı ve sağ kalp trombusünün varlığını tanımlayabilir (Barrios ve ark., 2017; Konstantinides ve ark.,

1998). Patent foramen ovale ayrıca akut pulmoner tromboemboli ve sağ ventrikül işlev bozukluğu olan olgularda paradoksal emboli sebebiyle iskemik inme riskini artırmaktadır (Doyen ve ark., 2014; Goliszek ve ark., 2014).

Pulmoner tromboemboli hastalarının erken mortalite riskini sınıflandırmak için kullanılan BTPA parametreleri de bulunmaktadır. BT anjiyografi kalbin dört odacıklı görüntüleri sağ ventrikül disfonksiyonunun bir göstergesi olarak sağ ventrikül genişlemesini saptayabilir (Becattini ve ark., 2011; Meinel ve ark., 2015).

Akut pulmoner tromboemboliye bağlı sağ ventrikül basıncı aşırı yüklenmesi, N-terminal (NT)-proBNP ve B-tipi natriüretik peptit (BNP)'nin salınmasına yol açan artan miyokardiyal gerilme ile ilişkilidir (Henzler ve ark., 2012). Bir meta-analizde, akut PTE'li hastaların başvuru sırasında yükselmiş BNP veya NT-proBNP konsantrasyonlarına sahip ve erken ölüm riski veya olumsuz klinik sonuç riskine sahip olduğu bulunmuştur (Klok ve ark., 2008).

2.1.5.3. Miyokard hasarı belirteçleri

Pulmoner tromboembolinin akut fazında, başvuruda yükselmiş plazma troponin konsantrasyonları, daha olumsuz bir prognoz ile ilişkili olabilir. Normal sınırların üzerindeki konsantrasyonlar olarak tanımlanan kardiyak troponin I veya T yüksekliğinde eşikler kullanılan teste bağlıdır (Bajaj ve ark., 2015; Becattini ve ark., 2007; Kaeberich ve ark., 2015; Lankeit ve ark., 2010).

Artmış kardiyak troponin seviyeleri, görüntüleme ve klinik bulgularla birlikte yorumlandıklarında, PTE ile ilişkili yüksek bir riskin tanımlanmasını ve bu vakaların daha ileri prognostik tasnifini iyileştirebilirler (Tablo 2.3).

Miyokard hasarının hassas ve erken bir biyobelirteci olan kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), hem normotansif (Dellas ve ark., 2010; Dellas ve ark., 2018) hem de genel emboli popülasyonunda (Boscheri ve ark., 2010; Puls ve ark., 2007) akut PTE'de prognostik bilgi sağlar (Puls ve ark., 2007).

2.1.5.4. Diğer laboratuvar belirteçleri

Laktat, dokunun oksijen talebi ve arzı arasındaki dengesizlik neticesinde hemodinamideki bozulma ile şiddetli pulmoner tromboembolinin bir göstergesidir. Arteriyel plazma seviyeleri ≥ 2 mmol/L olan hastalarda pulmoner tromboemboli ile ilişkili artmış komplikasyonlar görülmektedir (Vanni ve ark., 2013; Vanni ve ark., 2015; Vanni ve ark., 2017). Azalmış (hesaplanmış) glomerüler filtrasyon hızı ve yüksek serum kreatinin seviyeleri, akut PTE'de 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilidir (Kostrubiec ve ark., 2019). Akut PTE'li 18616 hastayı araştıran yakın tarihli bir meta-analizde de hiponatreminin hastane içi mortaliteyi öngördüğü bulunmuştur (Zhou ve ark., 2017).

2.1.5.5. Pulmoner emboli şiddetinin değerlendirilmesi için birleştirilmiş parametreler ve puanlar

Hemodinamik instabilite olmaksızın başvuran hastalarda, bağımsız parametreler olarak kullanıldığında, bireysel başlangıç bulguları PTE ile ilişkili erken riski veya PTE şiddetini belirlemek ve kategorize etmek için yeterli olmayabilir. Nihayetinde, yukarıda açıklanan laboratuvar, klinik ve görüntüleme yöntemlerine ait göstergelerin farklı kombinasyonları, erken PTE ile ilişkili ölüm riskinin (yarı) nicel bir değerlendirmesine izin veren birçok prognostik puanlar oluşturmak için kullanılmıştır. Bugüne kadar yalnızca büyük bir randomize kontrollü çalışmada, hemodinamik instabilite olmaksızın başvuran PTE hastalarının ekokardiyografide veya BTPA'da saptanan sağ ventrikül disfonksiyonunun pozitif kardiyak troponin testi ile bir kombinasyonu ile, antikoagülasyon ile birlikte reperfüzyon tedavisinin tek başına antikoagülasyona göre daha etkin olup olmadığı test edilmiştir (TPS Komitesi, 2012).

2.1.6. Riske göre teşhis yaklaşımları

Pulmoner tromboemboli teşhisi için plazma d-dimer ölçümlerinin, klinik değerlendirmelerin ve görüntüleme testlerinin çeşitli kombinasyonları ile yönetim sağlanmalıdır. Kılavuzlara göre uygun tanı stratejileri kullanılmadan antikoagülasyonun durdurulması, 3 aylık takipte pulmoner tromboembolizm nüksünde artış ve ani kardiyak ölümle ilişkilendirilmiştir (Roy ve ark., 2006). Hemodinamik

instabilite olan veya olmayan, şüpheli PTE için en basit tanı yaklaşımları sırasıyla şekil 2.1 ve şekil 2.2’te sunulmaktadır. Pulmoner emboli şüphesi ile yaklaşılan hastalarda tanısal yönetimin, çeşitli hastanelerde ve klinik ortamlarda belirli testlerin mevcudiyetine ve bu testlerdeki uzmanlığa bağlı olarak değişebileceği kabul edilmektedir.

2.1.6.1. Hemodinamik instabilitesi bulunmayan şüpheli pulmoner emboli

2.1.6.1.1. Bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografiye dayalı yaklaşım

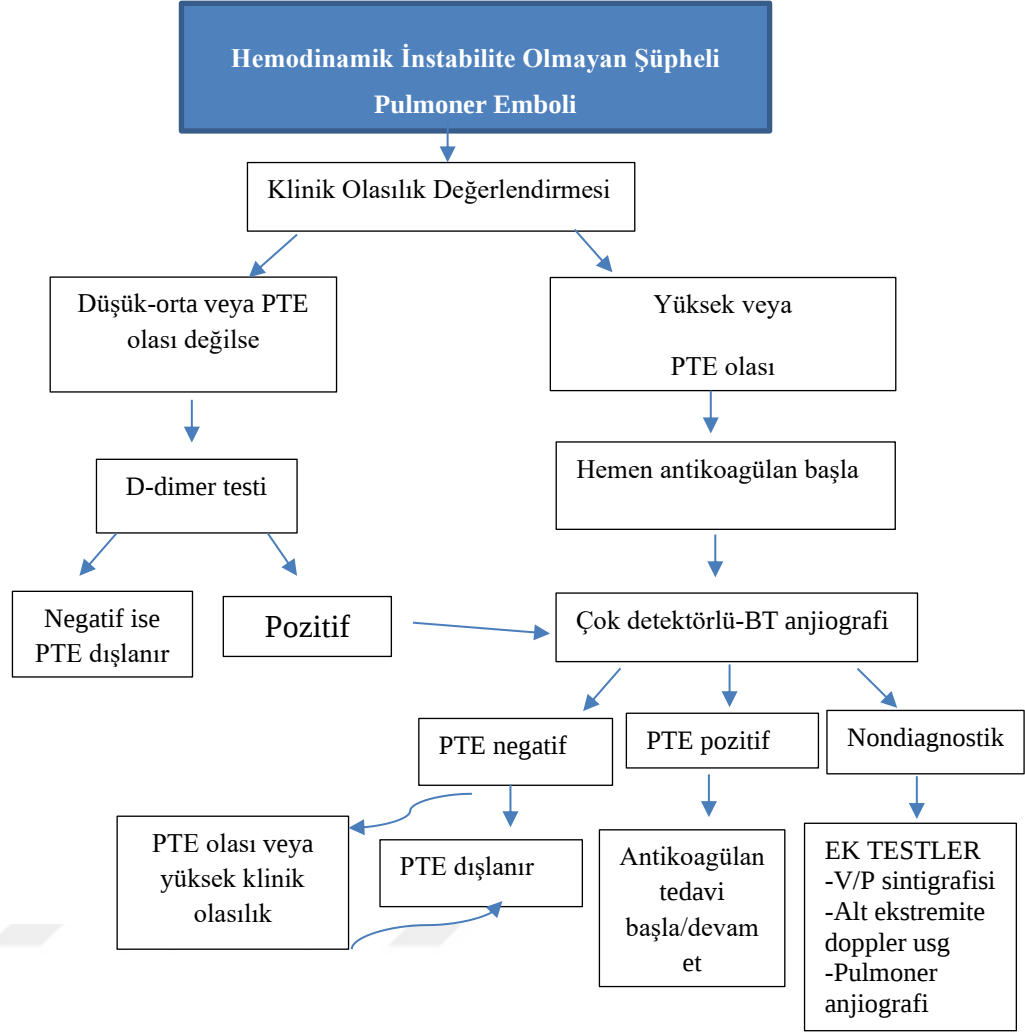
BTPA'ya dayalı önerilen strateji, şekil 2’de gösterilmektedir (Konstantinides ve ark. 2020). Acil servise başvuruda plazma d-dimer ölçümü yapılması klinik olasılığın değerlendirilmesinden sonra ilk yapılacak adımdır ve ayaktan hastaların yaklaşık %30’unda PTE’nin dışlanmasını sağlar. D-dimer, buradaki düşük negatif prediktif değer sebebiyle, klinik olarak pulmoner tromboemboli olasılığı yüksek saptanan hastalarda ölçülmemelidir (Righini ve ark., 2004).

Çoğu merkezde, çok detektörlü BTPA, d-dimer düzeyi yüksek olan hastalarda ikinci basamak test iken klinik olarak yüksek PTE olasılığı olan hastalarda ilk hatırlanması gereken testtir. BTPA, pulmoner arterin segmental seviyesinde bir trombüs saptadığında PTE tanısı olarak kabul edilir. Klinik olarak yüksek olasılıklı PTE şüpheli hastalarda, BTPA’da yanlış negatif sonuçlar da bildirilmiştir (Stein ve ark., 2006). Ancak bu az sayıdaki olguda takipte 3 aylık tromboembolik risk çok düşük bulunmuştur (van Belle ve ark., 2006).

2.1.6.1.2. Ventilasyon perfüzyon sintigrafisine dayalı yaklaşım

Ventilasyon perfüzyon (V/P) sintigrafisinin kolayca bulunabildiği hastanelerde, d-dimer düzeyi yüksek ve BTPA kontrendikasyonu olan hastalar için bir seçenektir. Bunun dışında, özellikle genç hastalarda ve torasik bilgisayarlı tomografinin meme kanseri riskini artırabileceği kadın vakalarda gereksiz radyasyon maruziyetini önlemek için V/P sintigrafisi BTPA'ya tercih edilebilir (Brenner ve Hall, 2007).

V/P akciğer sintigrafisi, PTE kuşkusu olan acil servis vakalarının yaklaşık olarak

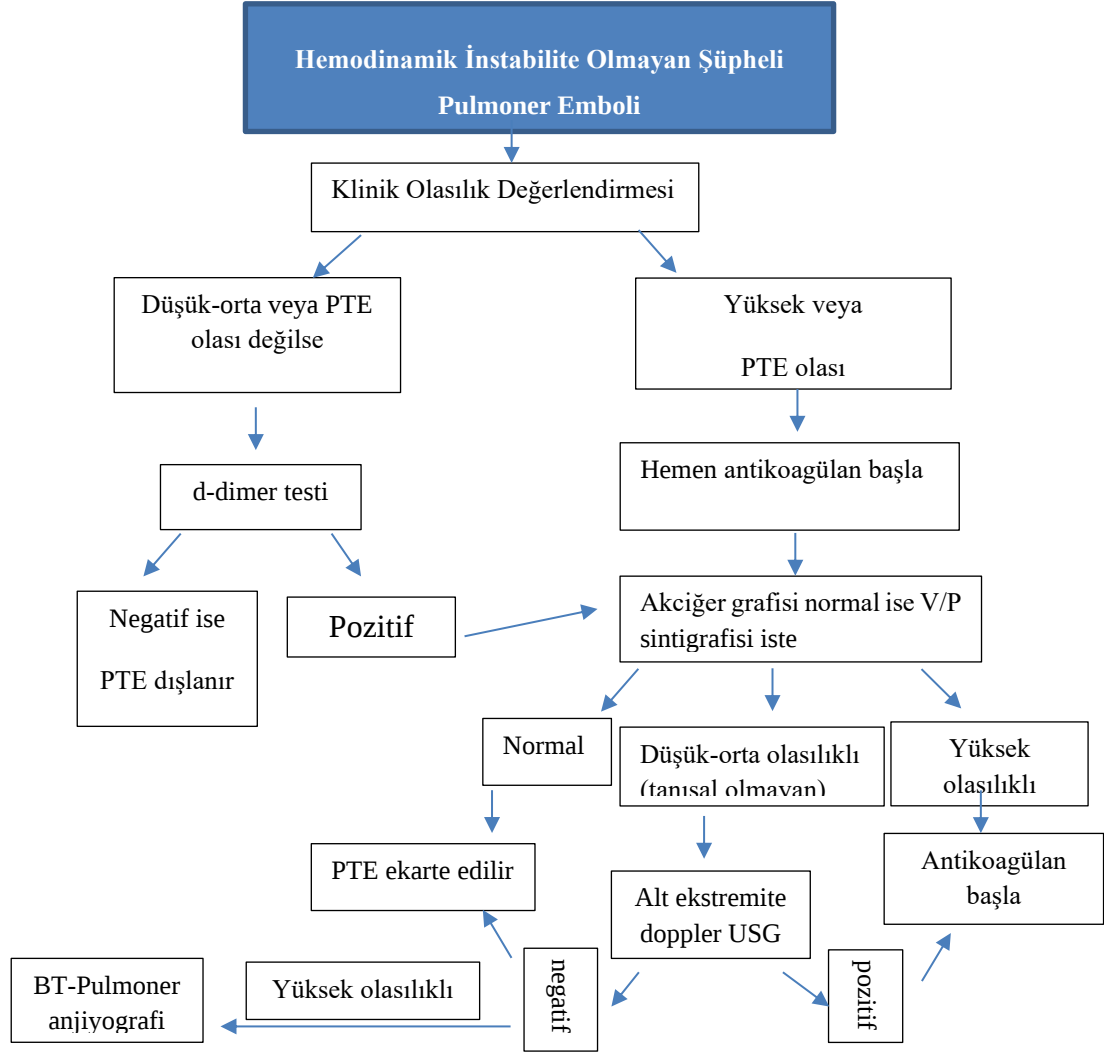


Şekil 2.1. Hemodinamik instabilite olmayan şüpheli pulmoner embolide bilgisayarlı tomografi öncelikli tanı ve tedavi yaklaşımı (TTD'nin Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu 2021'den değiştirilerek kullanılmıştır.)

%30-50'sinde tanısaldır (Anderson ve ark., 2007; PIOPED Araştırmacıları, 1990; Perrier ve ark., 2000; Wells ve ark., 1998).

Tanısal V/P taramalarının oranı normal göğüs röntgeni olan hastalarda daha yüksektir ve yerel kullanılabilirliğe bağlı olarak daha genç hastalarda PTE için birinci basamak görüntüleme testi olarak bir V/P taramasının kullanımı desteklenebilir (Stein ve ark., 2011). Tanısal olmayan V/P sintigrafisi olan ve klinik olarak PTE olasılığı düşük olan hastalarda, doğrulanmış PTE prevalansı düşüktür (Perrier ve ark., 2000; Roy ve ark.,

2005) ve bu kombinasyonun negatif prediktif değeri, alt ekstremitelerde venöz doppler ultrasonografide DVT olmamasıyla daha da artar. Klinik olarak PTE olasılığı düşük olan vakadan yüksek olasılıklı sintigrafi görülürse, diğer testlerle doğrulama düşünülmelidir.

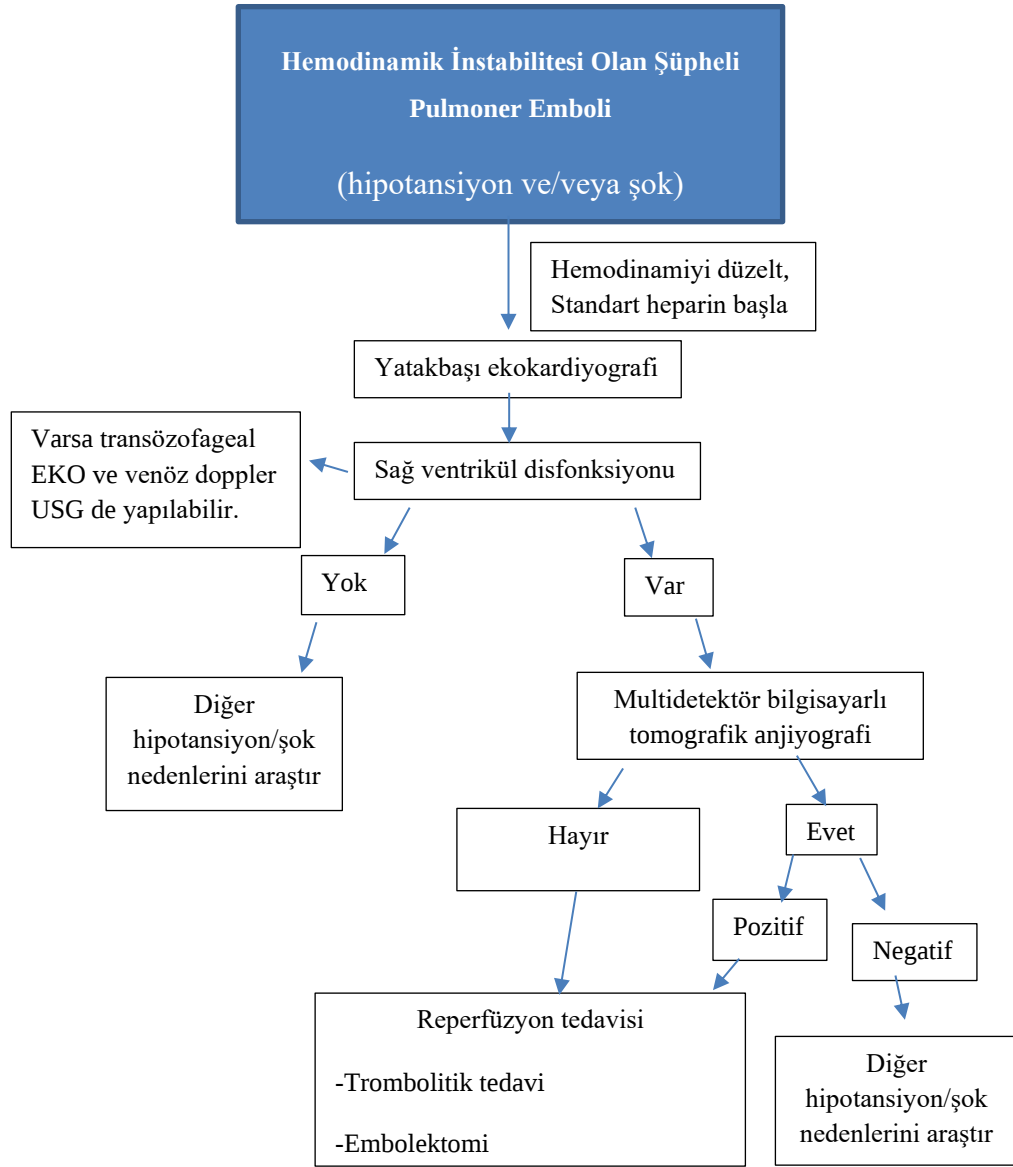


Şekil 2.2. Hemodinamik instabilite olmayan şüpheli pulmoner embolide V/P sintigrafisi öncelikli tanı ve tedavi yaklaşımı

2.1.6.2. Hemodinamik İstabilitesi Bulunan Şüpheli Pulmoner Emboli

Hemodinamik instabilitesi bulunan şüpheli pulmoner emboli vakalarında önerilen strateji şekil 2.3'te gösterilmektedir. Ayırıcı tanı kardiyak tamponad, aort diseksiyonu,

akut koroner sendrom, hipovolemi ve akut kapak disfonksiyonunu içerir ve klinik olasılık genellikle yüksektir. Bu durumda en faydalı başlangıç testi, hastanın hemodinamisinin bozulmasının sebebi akut PTE ise akut sağ ventrikül disfonksiyonunun kanıtını verecek olan yatak başı transtorasik ekokardiyografi



Şekil 2.3. Hemodinamik instabilitesi bulunan şüpheli pulmoner embolide tanı yaklaşımı

(TTE)'dir. Stabil olmayan kritik bir hastada, ekokardiyografik sağ ventrikül disfonksiyonu kanıtı, daha fazla test yapmadan hemen reperfüzyonu başlatmak için yeterlidir. Bu karar, sağ kalpteki trombüsün (nadiren) görüntülenmesiyle güçlendirilebilir (Ferrari ve ark., 2005; Koc ve ark., 2016; Pierre-Justin ve Pierard, 2005; Torbicki ve ark., 2003). Özellikle sağ ventrikül işlev bozukluğu olan vakalarda yatak başı görüntüleme testlerinden biri de pulmoner arterde ve pulmoner arterin ana dallarında trombüsün doğrudan görüntülenmesine olanak verebilen transözofageal ekokardiyografi (TÖE)'dir. Ayrıca, başucu alt ekstremitte venöz kompresyon doppler usg, proksimal DVT'yi saptayabilir. Destekleyici tedavi kullanılarak hasta stabilize olur olmaz, BT pulmoner anjiyografi ile tanının kanıtlanması gereklidir.

Akut koroner sendrom şüphesi ile doğrudan kateterizasyon laboratuvarına başvuran stabil olmayan hastalarda, PTE'nin olası bir tanı alternatifi olması ve özellikle perkütan katetere yönelik tedavi olması koşuluyla, akut koroner sendrom ekartasyonu sonrası pulmoner anjiyografi hem bir tanı seçeneği hem de tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

2.1.7. Riske göre tedavi yaklaşımları

Pulmoner tromboembolizmde erken mortalite ve komplike seyir açısından düşük, orta veya yüksek riskli olarak sınıflandırma ile tedavi seçenekleri belirlenir (Konstantinides ve ark., 2012; Sekhri ve ark., 2012). Risk değerlendirmesine göre önerilen tedavi yaklaşımları Şekil 2.4'te verilmiştir.

2.1.7.1. Yüksek riskli pulmoner embolinin acil tedavisi

Akut PTE'ye yönelik risk ayarlı bir terapötik yaklaşım için algoritma, şekil 2.4'te gösterilmektedir; şekil 2.5'te özellikle akut yüksek riskli PTE'den şüphelenilen hastalar için bir acil durum yönetim algoritması önerilmektedir. Primer reperfüzyon tedavisi olarak sistemik tromboliz, yüksek riskli PTE hastalarının çoğunda seçilen terapötik tedavidir. Perkütan kateter yönlendirmeli tedavi veya cerrahi pulmoner embolektomi, tromboliz kontrendikasyonu olan hastalarda, bu yöntemlerden herhangi biri ile ilgili uzmanlık ve yerinde uygun kaynaklar mevcutsa, alternatif reperfüzyon seçeneklerindendir.

Reperfüzyon tedavisi ve hemodinamik stabilizasyon sonrasında yüksek riskli PTE'den iyileşen hastalar parenteralden oral antikoagülasyona geçirilebilir. Direkt oral antikoagülanlar ile tedaviye geçmeden önce heparin ile antikoagülasyon en az 5 gün uygulanmalıdır.

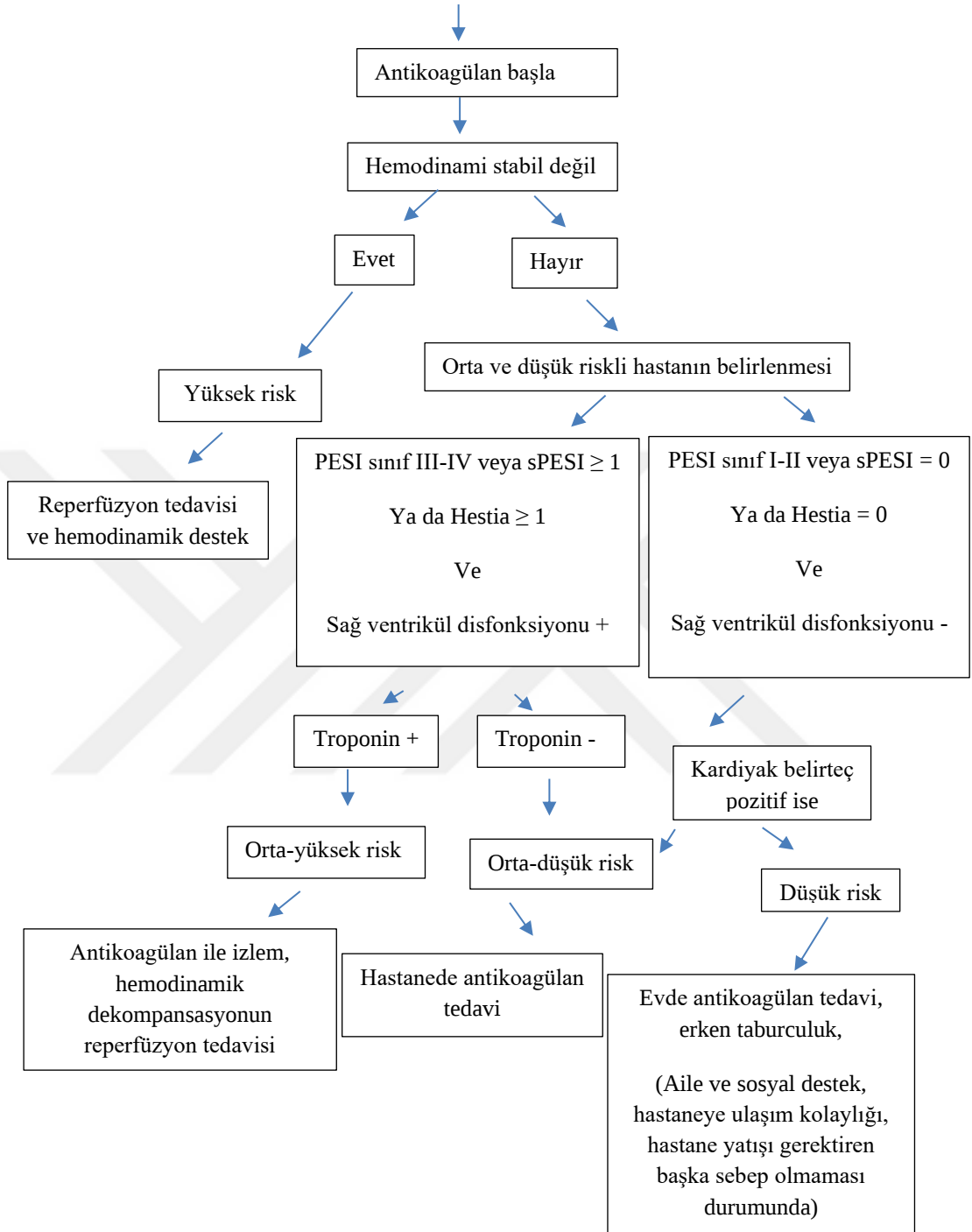
2.1.7.2. Orta riskli pulmoner embolinin tedavisi

Hemodinamik bozulma olmayan çoğu akut PTE hastaları için reperfüzyon teknikleri olmadan oral veya parenteral antikoagülasyon etkin tedavidir. Şekil 2.4'te gösterildiği gibi, PTE ilişkili risklerden en az bir tane olan veya komorbiditesi veya ağırlaştırıcı koşullar olan normotansif hastalara hastanede antikoagülan tedavi verilmelidir. Bu grupta, pozitif bir troponin testinin eşlik ettiği ekokardiyografi veya BTPA'da sağ ventrikül disfonksiyonu belirtileri olan hastalar, erken hemodinamik dekompanseasyon ve dolaşım kollapsı riski sebebiyle ilk saatler veya günler boyunca izlenmelidir. Özellikle tam doz sistemik trombolitik tedavi gibi rutin primer reperfüzyon tedavisi, bu tedaviden beklenen yararlar için potansiyel olarak ölümcül kanama komplikasyonları riski çok yüksek görüldüğünden önerilmemektedir (Meyer ve ark., 2014). Kurtarma trombolitik tedavisi veya alternatif olarak perkütan kateter yönlendirmeli tedavi veya cerrahi embolektomi, hemodinamik instabilite belirtileri gelişen hastalar için ayrılmalıdır. Orta-yüksek riskli PTE'li hastaları ilk 2-3 günde DMAH antikoagülasyonda izlemek ve oral tedaviye geçmeden önce stabil kaldığını görmek mantıklıdır.

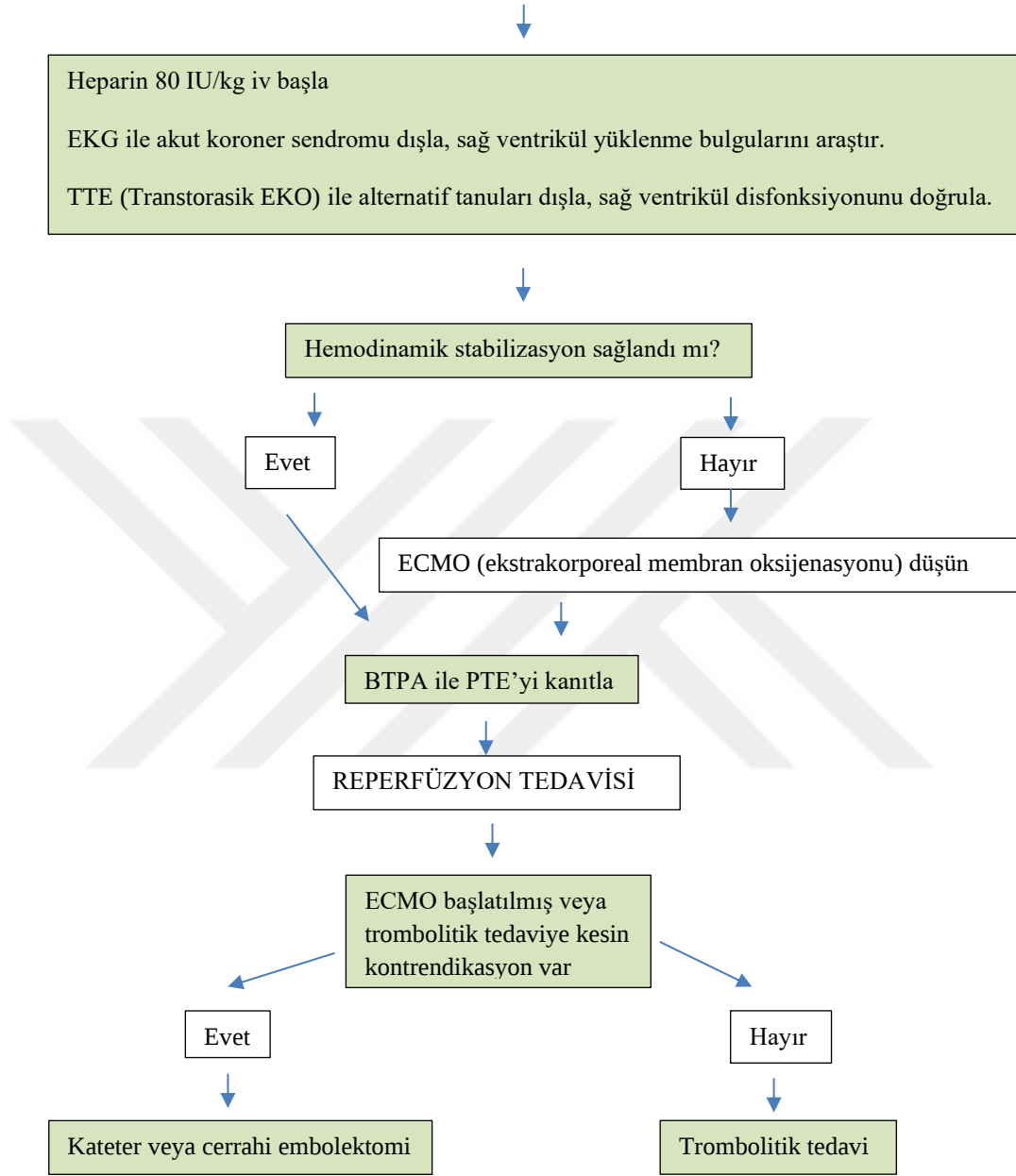
2.1.7.3. Düşük riskli pulmoner embolinin tedavisi

Genel bir kural olarak, PTE'ye bağlı ciddi komplikasyon veya erken ölüm riski düşükse, hastaneye yatmayı gerektirecek ciddi ağırlaştırıcı durumlar veya komorbidite yoksa ve sağlık sistemi, hastanın uyumu, sosyal altyapının sunduğu olanaklar göz önünde bulundurularak akut PTE'li bir hastanın erkenden taburcu edilmesi ve evde antikoagülan tedaviye devam edilmesi düşünülebilir. Hestia dışlama kriterleri (Tablo 2.6), yatak başında alınabilecek/yanıtlanabilecek klinik parametreler veya sorulardır.

PESI ve basitleştirilmiş formu olan sPESI (Tablo 2.5), ayrıca toplam 30 günlük



Şekil 2.4. Riske göre tedavi yaklaşımları (TTD'nin Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2021'den değiştirilerek kullanılmıştır.)



Şekil 2.5. Yüksek riskli pulmoner tromboembolide acil tedavi (TTD'nin Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşım Raporu 2021'den kullanılmıştır.)

mortalitenin değerlendirilmesine olanak sağlamak için komorbiditenin klinik parametrelerini ve PTE şiddetini de entegre eder. Hestia kriterleri ile kıyaslandığında, PESI daha standarttır, ancak daha az kapsamlı bir ağırlaştırıcı koşullar listesi

içerir; ayrıca, sPESI'ye göre kanserli tüm hastalar düşük risk kategorisinin dışında kalır.

Özetle, mevcut kanıtlar hem Hestia dışlama kriterlerinin hem de PESI veya sPESI'nin PTE ile ilişkili düşük risk altında olan ve ciddi komorbiditesi olmayan vakaları güvenilir olarak tanımlayabildiğini gösterir. PESI veya sPESI tabanlı bir yaklaşım seçilirse, erken taburculuk ve evde tedavi olanağının değerlendirilmesi ile birleştirilmelidir; bu değerlendirme zaten Hestia kriterlerine entegre edilmiştir.

Derhal veya erken taburculukla ilgili daha zor bir karar, yalnızca klinik gerekçelerle orta riskli PTE'nin dışlanması yeterli olup olmadığıdır. Ayrıca bir görüntüleme testi veya bir laboratuvar biyobelirteç ile sağ ventrikül disfonksiyonu veya miyokard hasarı değerlendirmesi de kimi zaman taburculuk kararını vermede yeterli olmayabilecektir. Bu “savunmasız” erken dönemde hasta için maksimum güvenliği sağlamak için gereklidir. Kohort çalışmalarının sistematik bir meta-analizi, klinik kriterler (örneğin PESI veya sPESI), görüntüleme bulguları veya laboratuvar biyobelirteç seviyeleri ile birleştirildiğinde prognostik duyarlılığın daha da arttığını ileri sürmüştür (Barco ve ark., 2020).

Tablo 2.6. Hestia dışlama kriterleri (TTD'nin Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2021'den kullanılmıştır.)

Stabil olmayan hemodinami (sistolik tansiyon < 100mmHg, dakika nabız sayısı > 100/dakika)
Aktif kanama veya yüksek kanama riski
1 günden fazla oksijen gereksinimi (SaO ₂ > %90 için)
Ağrı için intravenöz tedavi gereksinimi (> 1 gün)
Trombolitik veya embolektomi gereksinimi
Ciddi karaciğer yetersizliği
Hastane tedavisi için medikal ve sosyal sebeplerin varlığı
Kreatinin klirensi < 30 ml/dakika
Gebelik
Heparine bağlı trombositopeni

2.1.8. Pulmoner tromboemboli tedavisi seçenekleri

2.1.8.1. Oksijen tedavisi ve ventilasyon

Hipoksemi, ağır PTE'nin özelliklerinden biridir ve genellikle ventilasyon ve perfüzyon arasındaki dengesizlikten meydana gelir. PTE ve $SaO_2 < \%90$ olan hastalarda pulmoner reperfüzyon sağlanmadan hipokseminin düzeltilmesinin imkan dahilinde olmayacağı göz önünde bulundurularak ek oksijen uygulaması endikedir.

Sağ ventrikül yetmezliği olan hastalar entübasyon, anestezi indüksiyonu ve pozitif basınçlı ventilasyon sırasında şiddetli hipotansiyon gelişmesine çok yatkındır veya hastalar, bu durumlar olmadan sıklıkla hipotansiftir. Sonuç olarak, hasta sadece non-invaziv ventilasyonu tolere edemiyorsa entübasyon yapılmalıdır. Mekanik ventilasyon kullanılması gerekiyorsa, negatif hemodinamik etkilerini azaltmaya özen gösterilmeli ve mümkünse, noninvaziv ventilasyon veya yüksek akışlı bir nazal kanül ile oksijenasyona öncelik tanınmalıdır. Özellikle mekanik ventilasyonun sebep olduğu intratorasik basınç, yüksek riskli PTE'li vakalarda venöz dönüşü azaltıp sağ ventrikül yetmezliği nedeniyle düşük kardiyak outputu daha da bozabilir; bu sebeple, pozitif ekspirasyon sonu basıncı dikkatlice ayarlanmalıdır.

2.1.8.2. Akut sağ ventrikül yetmezliği tedavisi

Akut sağ ventrikül yetmezliği, yüksek riskli PTE'li hastalarda başta gelen ölüm nedenidir. Akut PTE'li hastalarda santral venöz basınç düşükse, kardiyak indeksi yükseltebileceğinden orta düzeyde (≤ 500 mL) sıvı yüklemesi verilebilir (Mercat ve ark. 1999). Bununla birlikte, hacim yüklemesi, sağ ventrikülü aşırı germe ve nihayetinde sistemik kardiyak 'output'ta bir azalmaya sebep olma potansiyeline sahiptir (Ghignone ve ark., 1984; Green ve Givertz, 2012). Düşük arteriyel basınç, yüksek dolum basınçlarının olmamasıyla birliktelik gösteriyorsa dikkatlice volüm yüklemesi yapılabilir. Santral venöz basıncın, inferior vena kavanın ultrason görüntülemesi veya santral venöz basınç ölçümü ile değerlendirilmesi, hacim yüklemesini yönlendirmeye faydalı olabilir. Artan santral venöz basınca ait belirtiler saptanırsa, daha fazla volüm yüklemesi yapmamak gerekir.

Farmakolojik, girişimsel veya cerrahi reperfüzyon tedavisine paralel olarak vazopresörlerin kullanımı sıklıkla gereklidir. Noradrenalin, pulmoner vasküler dirençte bir değişime sebep olmadan koroner perfüzyonda ve ventriküler sistolik etkileşimde bir iyileşme sağlayarak sistemik hemodinamik parametreleri normale döndürebilir (Ghignone ve ark., 1984). Kullanımı kardiyojenik şoktaki hastalarla sınırlandırılmalıdır. PTE'li, normal kan basıncı olan ve düşük kardiyak indeksli hastalarda dobutamin kullanımı akla getirilebilir; ancak, kardiyak indeksin yükseltilmesi, akışın tıkalı damarlardan engellenmemiş damarlara yeniden dağıtılması yoluyla ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğunu ağırlaştırabilir (Manier ve Castaing, 1992).

Vazodilatörler PAB (Pulmoner arter basıncı) ve PVR (pulmoner vasküler direnç)'yi azaltır, ancak intravenöz uygulamadan sonra pulmoner damarlar için spesifitelerinin olmaması sebebiyle hipotansiyon ve sistemik hipoperfüzyonu daha da kötüleştirebilir.

2.1.8.3. Ekstrakorporeal membran oksijenasyon desteği

Yüksek riskli pulmoner tromboembolilerde mekanik ventilasyonun alternatif bir formu olan veno-arteriyel ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) geçici olarak kullanılabilir. Özellikle tromboliz yapılan vakalarda, damar yolu ihtiyacına bağlı kanama riskinde artışa dikkat edilmelidir. Tedaviye cevap vermeyen şok veya arrest durumlarında kateter veya cerrahi emboli öncesi zaman kazanma sürecinde düşünülebilir (Banerjee ve Mora, 2019).

2.1.8.4. Kardiyak arrestte ileri yaşam desteği

Akut PTE'nin nedeniyle gelişen kardiyak arrestte, ileri yaşam desteği için yeni kılavuzlar takip edilmelidir (Perkins ve ark., 2018; Soar ve ark., 2015). Akut PTE için terapötik karar, başarının sağlanabileceği erken dönemde alınmalı ve trombolitik tedavi akla getirilmelidir; bir trombolitik ilaç uygulandıktan sonra da resüsitasyon en az 1-1,5 saat devam ettirilmelidir (Truhlar ve ark., 2015).

2.1.8.5. Antikoagölan tedavi

Yeni pıhtı oluşumu ve mevcut trombüslerin genişlemesini önlemek amacıyla verilmektedir. Standart (fraksiyone olmayan) heparin, fondaparinuks, düşük molekül ağırlıklı heparin gibi parenteral antikoagölan tedaviler; doğrudan etkili oral antikoagölanlar (DOAK) ve K vitamini antagonistleridir. Standart heparin intravenöz, DMAH veya fondaparinuks subkutan tedavi ile başlanır, tedaviye oral K vitamini antagonistleri veya rivaroksaban, apiksaban, dabigatran gibi DOAK'lar ile en az üç ay tedaviye devam edilebilir.

2.1.8.5.1. Parenteral antikoagölan tedavi

Orta veya yüksek klinik PTE olasılığı görülen hastalarda, diyagnostik testlerin sonuçları beklenirken antikoagölasyona başlanmalıdır. Bu genelde subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), fondaparinuks veya iv fraksiyone olmayan standart heparin (SH) ile yapılır. K vitamini antagonisti olmayan oral antikoagölan ile de eşit ve hızlı antikoagölan etki elde edilebilir. Faz III klinik deneyler, 21 gün boyunca rivaroksaban veya 1 hafta boyunca daha yüksek dozlarda apiksaban kullanan oral ilaç antikoagölasyon stratejisinin varfarine göre daha düşük olmayan etkinliğini göstermiştir (Agnelli ve ark, 2013; Buller ve ark., 2012; Steffel ve ark., 2018).

DMAH ve fondaparinuks, majör kanama ve heparin kaynaklı trombositopeni oluşturma riski daha düşük olduğundan PTE'de ilk antikoagölasyon için SH'ye göre tercih edilir (Cossette ve ark., 2010; Erkens ve ark., 2010; Prandoni ve ark., 2005; Stein ve ark., 2009). SH kullanımı günümüzde genellikle birincil reperfüzyon tedavisinin gerekli olacağı hastalarla veya aşıkâr hemodinamik instabilitesi olan hastalarla sınırlıdır. SH ayrıca ciddi böbrek yetmezliği [kreatinin klerensi (CrCl) $\leq$ 30 mL/dk] veya şiddetli obezite varlığında da önerilir. Ancak DMAH CrCl 15-30 mL/dk olan hastalarda reçete edilirse, uyarlanmış bir doz şeması ile dikkatlice kullanılmalıdır. SH dozu ise aktive edilmiş kısmi tromboplastin zamanına göre ayarlanabilir (Raschke ve ark., 1993).

2.1.8.5.1.1. Standart heparin

Standart heparin, antitrombine bağlanarak antikoagülan aktivitesini gösterir. Antitrombin yoluyla faktör Xa'yı inaktive eder. Heparin-antitrombin kompleksi trombin, FXIa, FXa ve FIXa'yı inhibe etmektedir. Plateletleri ve endotel hücrelerini antikoagülan etkisinden bağımsız bir işleyiş ile etkileyerek kanamaya sebep olabilir. Heparin osteoklastları aktifleştirirken, osteoblast oluşumunu da baskılayarak kemik kaybını artırır (Bhandari ve ark., 1998). Dozla ilişkili 30 dakika ile üç saat arasında plazma yarılanma ömrü vardır. Subkutan enjeksiyon veya intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır. Yükleme dozu intravenöz olarak verildikten sonra genellikle sürekli intravenöz infüzyon şeklinde uygulanabilir.

Heparin, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile tesirinin gözetilebilmesi, yarı ömrünün kısa olması ve antidotu protamin sülfat ile nötralize edilebilmesi sebebiyle DMAH'lara göre kanama riski yüksek hastalarda daha üstün olduğundan tercih sebebidir. Hemodinamik instabilite embolide embolektomi uygulanacak hastalarda veya trombolitik tedavi sonrasında SH ile intravenöz infüzyon tedavisi tercih edilmelidir.

Vücut ağırlığına göre standart heparin intravenöz infüzyonunun uygulaması Tablo 2.7'de gösterilmiştir (Raschke ve ark., 1993). Toplam günlük doz 35000 uluslararası ünite (IU)'yi geçtiğinde kanama riski belirgin olarak artış göstermektedir. 1 günde verilen heparin dozu 35000'e çıkılmasına rağmen, aPTZ hedeflenen düzeye

Tablo 2.7. Vücut ağırlığına göre standart heparin intravenöz infüzyonunun uygulaması

Değişken	Heparin dozu
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus, sonra 18 IU/kg/saat infüzyon
aPTZ < 35 sn (1,2 x kontrol)	80 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 4 IU/kg/saat arttır
aPTZ 35-45 sn (1,2-1,5 x kontrol)	40 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 2 IU/kg/saat arttır
aPTZ 46-70 sn (1,5-2,3 x kontrol)	Heparin dozlarında değişiklik yapma
aPTZ 71-90 sn (2,3-3 x kontrol)	İnfüzyon hızını 2 IU/kg/saat azalt.
aPTZ > 90 sn (>3 x kontrol)	İnfüzyonu 1 saat durdur, sonra infüzyon hızını 3 IU/kg/saat azalt.

aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ulaşmıyorsa “heparin direnci” akla gelmelidir. Oral K vitamini antagonisti genellikle heparin tedavisi ile eş zamanlı başladığında, varfarin etkisi ile aPTZ'de beklenenden

daha fazla uzama görülecektir. aPTZ istenen aralığa çıkana kadar ilk 1 gün boyunca “her altı saatte bir” aPTZ değeri ölçülür.

Subkutan SH uygulamasında ise monitörizasyona ihtiyaç yoktur. Subkutan 333 IU/kg yükleme dozu sonrası 12 saatte bir subkutan 250 IU/kg dozda verilir. İlk 24 saat içinde tedaviye varfarin eklenebilir. İki gün INR değeri 2-3 arasında ise SH kesilebilir.

Heparinin yan etkilerinden en sık görüleni kanamadır. Kanama riski son 1 ay içinde ameliyat öyküsü, karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, ciddi trombositopeni ile birlikte antiagregan tedavisi (aspirin, klopidoğrel vb.), aPTZ’nin aşırı uzaması gibi hallerde fazladır. Tablo 2.8’de heparinin mutlak ve rölatif kontrendikasyonları verilmiştir.

Heparin uygulaması sonrası kanama durumlarında kullanılabilen heparinin antidotu protamin sülfattır. 1 mg protamin sülfat yaklaşık 100 IU SH’yi nötralize edebilmektedir. SH’nin yarı ömrü 60-90 dakika olduğu için, hastaya SH infüzyonla verilmişse protamin dozu hesaplaması uygulanan 60-90 dakikada aldığı SH dozu düşünülerek yapılmalıdır (Garcia ve ark. 2012).

Tablo 2.8. Heparin tedavisinin kontrendikasyonları (TTD’nin Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2021’den kullanılmıştır.)

Mutlak	Rölatif
Ağır trombositopeni	Peptik ülser
Heparin sodyuma aşırı duyarlılık	Malign hipertansiyon
İntrakraniyal kanama kuşkusu	Beyin cerrahisi
Dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanama	Göz cerrahisi
	Hemorajik diyatez
	Epidural anestezi

Heparinin plazma proteinlerine, trombositlerden salınan proteinlere (Platelet Faktör 4: PF4) ve endotel hücrelerine bağlanması sonucunda hem tromboz ile giden heparine bağlı trombositopeni (HİT) oluşabilmekte, hem de tedavi sırasında etkin dozda farklılıklar gelişebilmektedir. Tedavi başladıktan sonra ilk 2-5 günde oluşan trombositopenide heparinin sonlandırılması gerekmez. 5-15 gün içinde oluşan geç

trombositopeni ise “heparine bağılı immün trombositopeni” ile isimlendirilir. Heparin gebelik ve laktasyon döneminde güvenle kullanılır. Ayrıca heparin aldosteron salgısını azaltıp hiperpotasemi meydana getirebilir.

2.1.8.5.1.2. Düşük molekül ağırlıklı heparinler

Ortalama molekül ağırlıkları 5000 Dalton olup, standart heparinin depolimerizasyonu ile üretilir. DMAH’ların SH’den farkı, faktör Xa’yı 1000 kat daha fazla inhibe etmeleridir.

Standart heparin ile karşılaştırıldığında düşük molekül ağırlıklı heparinlerin yarılanma süreleri ise 2-4 kat daha uzun, biyoyararlanımları daha iyidir. Plazma proteinleri ve endotel hücrelerine, makrofajlara daha az bağlanır, trombini Faktör Xa’ya göre daha az inhibe ederler.

Eliminasyon yarılanma ömrü subkutan uygulama sonrası 3-6 saat arasında ve standart heparinin aksine dozdan bağımsızdır. Kiloya uygun dozda anti-Xa aktivitesi ile monitorizasyon gerektirmeden uygulanabilir. Profilaksi amacıyla kullanılan

Tablo 2.9. Ülkemizde bulunan DMAH’lar ve tedavi dozları (TTD’nin Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2021’den kullanılmıştır.)

DMAH	Doz	Hedef anti-Xa (UI/ml)
Enoksaparin	1 mg/kg/12 saat ve 1,5 mg/kg/24 saat (180 mg’ı geçmeyecek)	0,6-1
Bemiparin Na	115 IU/kg/24 saat	0,54-2,03
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat ve 200 IU/kg/24 saat (18000 IU’yi geçmeyecek)	1,05
Nadroparin	85,5 IU/kg/12 saat ve 171 IU/kg/24 saat	0,6-1
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat	0,85

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

dozları sabittir. Genellikle günde 2 kez veya günde tek doz uygulanan preparatları vardır. Ülkemizde bulunan DMAH’lar ve tedavi dozları Tablo 2.9’da verilmiştir.

SH böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi < 30 mL/dakika olanlarda) tercih edilmelidir. DMAH kullanılması zorunlu ise günlük doz yarıya düşürülebilir ve zirve anti-Xa aktivitesi takibe alınarak doz ayarlanabilir.

Vücut ağırlığı 100 kg'ın üstü veya 50 kg'ın altındaki hastalarda DMAH dozu, plazma anti-faktör Xa düzeyi ile takip edilmelidir (Hull ve ark., 1986; Merli ve ark., 2001). Anti-faktör-Xa aktivitesi ortalama dört saatte zirve yaptığından verildikten sonra dördüncü saatte anti-Xa düzeyine bakılmalıdır.

DMAH'lar emziren anneler ve gebelik döneminde güvenle tercih edilebilir.

2.1.8.5.1.3. Fondaparinux

Fondaparinux, aktif faktör X'un (Xa) selektif ve sentetik bir inhibitörüdür. Yarı ömrü 15-20 saattir ve 24 saate tek doz subkutan olarak uygulanır, laboratuvar testleri veya doz ayarlaması gerekmez. VTE'nin hem tedavisinde hem de profilaksisinde heparin kadar güvenle kullanılabilir (Matisse Araştırmacılar, 2003; Morris, 2010). Platelet faktör 4 (PF4) ile etkileşimi olmadığı için trombositopeni yapmaz. Bu nedenle heparin ilişkili antikoagülan olarak heparin yerine kullanılabilir. Bununla birlikte antidotu yoktur ve kanama riski DMAH'lardan daha fazladır. Ülkemizde ortopedik kalça operasyonları sonrası profilakside ve HİT'de hastanede yatan hastalarda sağlık raporu ile verilebilmektedir. Tedavi dozu kiloya göre ayarlanmakta olup 50 kg'ın altında olan hastalarda 5 mg/gün, 50-100 kg arası olan hastalarda 7,5 mg/gün, 100 kg'ın üstünde olan hastalarda 10 mg/gün'dür. Fondaparinux tedavisi de diğer parenteral antikoagülanlarda olduğu gibi en az beş gün devam edilmelidir (Matisse Araştırmacıları, 2003; Morris, 2010).

2.1.8.5.2. Oral antikoagülan tedavi

2.1.8.5.2.1. Doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK)

Apiksaban, edoksaban ve rivaroksaban faktör Xa'yı, dabigatran trombini doğrudan inhibe eden ajanlardır. Akut PTE tedavisinde kullanılan doğrudan etkili oral antikoagülanların özellikleri Tablo 2.10'da özetlenmiştir. Öngörülebilir biyoyararlanımları ve farmakokinetikleri sebebiyle, doğrudan etkili oral

antikoagülanlar rutinde laboratuvar takibi olmayıp sabit dozlarda verilebilir. DOAK'lar K vitamini antagonistleri (VKA'lar) ile kıyaslandığında, diğer ilaçlarla birlikte daha az ilaç etkileşimi yaparlar (Steffel ve ark. 2018).

Tablo 2.10. Doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK)

Parametre	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban	Dabigatran
Hedef	Faktör Xa	Faktör Xa	Faktör Xa	Trombin
Yarılanma ömrü, saat	5-13	8-15	9-11	12-14
VTE dozu	3 hafta 2 x 15 mg, sonra 20mg/gün	7 gün 2 x 10 mg, sonra 2 x 5 mg	7 gün IV antikoagülan, sonra 60 mg/gün	5-10 gün IV antikoagülan, 2 x150 mg
Biyoyararlanım (%)	> 80	50	45	6,5
Eliminasyonu	%33 renal %33 hepatik %33 inaktif	%27 renal %73 hepatik	%35 renal %65 hepatik	%80 renal %20 hepatik
Antidotu	Adnexanet alfa	Adnexanet alfa	Adnexanet alfa	İdarusizumab
Hemodiyaliz ile eliminasyonu	Hayır	Hayır	Hayır	Evet
Yiyecek etkileşimi	Yok	Yok	Yok	Yok

IV: İntravenöz, VTE: Venöz tromboembolizm

Bir meta-analizde, insidans oranlarına bakıldığında, DOAK ile tedavi edilen hastalarda kritik bölge majör kanaması daha az sıklıkta meydana gelmiş olup KVA'lara kıyasla DOAK'lar ile intrakraniyal kanamada ve ölümcül kanamada önemli bir azalma saptanmıştır (van der Hulle ve ark., 2014).

DOAK kullanan hastalarda majör kanama olduğu zaman öncelikle kanamaya yönelik destekleyici tedaviler başlanır. Ancak bunlara rağmen kanama kontrol edilemez ya da yaşamı tehdit eden bir hal söz konusu ise spesifik antidot verilebilir, protrombin kompleks konsantreleri kullanılabilir, antifibrinolitik ajanlar veya desmopressin verilebilir, ilacın dolaşımdan veya gastrointestinal sistemden uzaklaştırılması

sağlanabilir (Cuker ve ark., 2019; Garcia ve ark., 2018; Kaatz ve ark., 2012; Siegal ve ark., 2014; Tomaselli ve ark. 2017).

2.1.8.5.2.2. K vitamini antagonistleri (KVA)

KVA'lar yıllardır oral antikoagülasyonda altın standart tedavi olarak bilinir. K vitaminine bağlı karaciğerde sentezlenen faktör 2 (protrombin), faktör 7, faktör 9, faktör 10 yapımını inhibe ederler. KVA'lar kullanıldığında, SH, DMAH veya fondaparinux ile antikoagülasyon, oral antikoagülan ile paralel olarak ≥ 5 gün ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değeri 2,0–3,0 olana kadar ardışık 2 gün sürdürülmelidir. Varfarin, daha genç (örn . < 60 yaş) sağlıklı hastalarda 10 mg'lık bir dozda ve daha yaşlı hastalarda ≤ 5 mg'lık bir dozda başlatılabilir (Witt ve ark., 2016). Günlük doz, sonraki 5-7 gün boyunca INR'ye göre ayarlanır ve INR düzeyi 2,0–3,0'dır.

Yürütülen kohort çalışmalarından elde edilen insidans tahminleri, KVA'larla tedavi edilen hastalarda yıllık %3'lük bir majör kanama insidansı bildirmiştir (Linkins ve ark., 2003). Antikoagülan tedavinin ilk 3-12 ayına odaklanan faz III çalışmalarının meta-analizleri, KVA'lara kıyasla DOAK'larla majör kanama riskinde yaklaşık %40 azalma göstermiştir (Kakkos ve ark., 2014). Antikoagülan tedavinin ilk ayında majör kanama riski daha fazladır, daha sonra azalır ve zamanla da sabit kalır.

PTE'li tüm hastalar ≥ 3 ay boyunca antikoagülanlarla tedavi edilmelidir (Boutitie ve ark. 2011). Bu sürenin ötesinde, KVA döneminde ilk VTE olayından sonra uzun süreli antikoagülasyon adaylarını seçmek için kullanılan VTE nüksü riski ile kanama arasındaki denge, şu anda DOAK'larla daha düşük kanama oranlarına dayalı olarak yeniden gözden geçirilmektedir. Bununla birlikte, KVA'lara kıyasla bu ilaçların artan güvenliğine rağmen, DOAK'larla tedavi risksiz değildir. VTE'nin uzatılmış tedavisine ilişkin Faz III klinik deneyleri, majör kanama oranının yaklaşık %1 olabileceğini ve klinik olarak ilgili majör olmayan kanama oranının %6 kadar yüksek olabileceğini göstermiştir. Günlük klinik uygulamada kanama oranları daha yüksek olabilir (Beyer-Westendorf ve ark., 2014; Helmert ve ark., 2017).

2.1.8.6. Sistemik tromboliz

Trombolitik tedavi, tek başına SH ile kıyaslandığında, PTE'li vakalarda pulmoner obstrüksiyon, pulmoner arter basınç (PAB) ve pulmoner vasküler dirençte (PVR) daha hızlı iyileşmeyi sağlar; bu gelişmelere ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyonunda bir azalma eşlik eder (Becattini ve ark., 2010; Dalla-Volta ve ark., 1992; Goldhaber ve ark., 1993; Kline ve ark., 2014). En büyük fayda, semptomların başlangıcından sonraki 2 gün içinde tedaviye başlandığında sağlanır, ancak 6-14 gün süresince semptomları olan vakalarda tromboliz yine de faydalı olabilir (Daniels ve ark., 1997). Yüksek riskli PTE'li hastaları içeren tromboliz çalışmalarının bir meta-analizi, tekrar eden PTE ve mortalitenin birleşik sonucunda anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir (Marti ve ark., 2015). Yüksek-orta riskli PTE'li normotansif hastalarda, PEITHO çalışmasında trombolitik tedavinin etkisi hemodinamik kollaps veya dekompanseasyon riskinde önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (Meyer ve ark., 2014). Rekombinant doku tipi plazminojen aktivatörünün (rtPA; 2 saatte 100 mg) intravenöz hızlandırılmış uygulaması, streptokinaz ve ürokinaz gibi trombolitik ajanların uzun süreli infüzyonlarına tercih edilmektedir. PTE için trombolitik ajan rejimlerinin tedavinin kontrendikasyonları Tablo 2.11'de gösterilmiştir (Kearon ve ark. 2012, Konstantinides 2008, Konstantinides ve ark. 2020).

Tablo 2.11. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları (TTD'nin Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2021'den değiştirilerek kullanılmıştır.)

Mutlak	Rölatif
-Aktif kanama varlığı	-Son altı ay içindeki geçici iskemik atak
-Son 3 hafta içinde majör cerrahi/travma/kafa travması	-Baskı uygulanamayacak girişim yerleri
-Kanama diyatezi	-Gebelik veya postpartum döneminin ilk haftası
-Nedeni bilinmeyen ya da hemorajik inme	-Travmatik resüsitasyon
-Son 6 ay içinde iskemik inme	-İlerlemiş karaciğer hastalığı
-Merkezi sinir sistemi tümörleri	-Oral antikoagülan tedavi
-Aktif intrakraniyal kanama varlığı/şüphesi	-Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç > 180 mmHg)
-İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyon/anevrizma	-Aktif peptik ülser
-Son bir ayda gastrointestinal kanama	-Enfektif endokardit, diyabetik retinopati
	-Geçirilmiş iç kanama

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

3.1.1. Araştırmanın yeri

T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya İl Sağlık Müdürlüğü Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları bölümünde yürütülmüştür.

3.1.2. Araştırmanın zamanı

Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım veya Göğüs Hastalıkları Servise 01.01.2020 ve 15.10.2022 tarihleri arasında pulmoner emboli tanısıyla yatış verilmiş hastaların elektronik dosyaları ve arşiv dosyaları incelenmiştir. Araştırmanın etik kurul izni 19.10.2022 tarihinde alınmış olup literatür tarama, ön çalışma, hasta dosyalarının araştırılması ve hasta dosyalarındaki verilerin girilmesi süreçleri 1 Aralık 2022 tarihine kadar tamamlanmıştır. Çalışmanın istatistiksel analizi Aralık 2022’de yapılmıştır. 01 Ocak–20 Ocak 2023 tarihleri arasında yazılmıştır.

3.2. Araştırmanın Tipi

Retrospektif kohort araştırması olarak planlanan bu çalışmada, hastaların elektronik dosyaları ve arşiv dosyaları incelenmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Retrospektif kohort olarak planlanan araştırmamızda, 01.01.2020 ile 15.10.2022 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya İl Sağlık Müdürlüğü Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım veya Göğüs Hastalıkları Servise bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografide görülüp pulmoner emboli tanısıyla yatışı yapılan 204 hastanın elektronik dosyaları taranmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18 yaş üstü, belirtilen tarihlerde Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım veya Göğüs Hastalıkları Servisi’ne yatış verilmiş olmak ve BTPA ile konulmuş pulmoner emboli tanısına sahip olmak şeklindedir. Kronik pulmoner tromboemboli hastalığı bulunan hastalar ve gebe hastalar dahil edilmemiştir.

3.4. Araştırmanın Değişkenleri

3.4.1. Bağımlı değişkenler

1. Trombolitik kullanımı
2. Taburculuk tedavisi

3.4.2. Bağımsız değişkenler

1. Cinsiyet
2. Yaş
3. Ek hastalık
4. Ek hastalık varlığı
5. Diyabetes mellitus varlığı
6. Kronik böbrek hastalığı varlığı
7. Nabız (atım/dakika)
8. Oksijen saturasyonu (%)
9. Sistolik tansiyon (mmHg)
10. Basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi skoru (sPESI)
11. Pulmoner emboli mortalite riski (Avrupa Kardiyoloji Derneği 2019 kılavuzu)
12. Troponin değeri(ng/L)
13. D-dimer değeri (µ g FEU/L)
14. Kan üre azotu (BUN) değeri (mg/dL)
15. Albumin değeri (g/dL)
16. BUN Albumin oranı
17. C reaktif protein (CRP) değeri (mg/L)
18. CRP Albumin oranı
19. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değeri (mL/dk/1,73 m²)
20. Glukoz değeri mg/dL
21. Sodyum (Na) değeri mmol/L
22. Hematokrit (HCT) değeri (%)
23. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) değeri (%)
24. Ortalama platelet hacmi (MPV) değeri (fL)

25. Lenfosit monosit oranı (LMR)
26. Nötrofil lenfosit oranı (NLR)
27. Platelet lenfosit oranı (PLR)
28. Sağ ventrikül/sol ventrikül oranı
29. Azygos ven çapı (mm)
30. Koroner sinüs çapı (mm)
31. Sağ ventrikül lateral duvar çapı (mm)
32. Ana pulmoner arter çapı (mm)
33. Qanadli skoru kullanılarak hesaplanan trombüs yükü

3.5. Veri Toplama Araçları Ve Yöntemleri

3.5.1. Veri toplama araçları

Elektronik dosyalardan ve T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya İl Sağlık Müdürlüğü Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi arşivinden tarama yoluyla veriler elde edilmiştir. Bakılacak klinik özellikler, risk hesaplamaları, laboratuvar ve radyolojik parametreler literatürden faydalanılarak araştırmacılar tarafından oluşturulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet, yaş, ek hastalıkları, ek hastalık varlığı, diyabet varlığı, kronik böbrek hastalığı varlığı ($GFR < 60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$), oda havasında oksijen satürasyonu, nabız değeri, sistolik tansiyonu, kullanılan tedavi, taburculuk tedavisi, trombolitik kullanımı, 30 günlük mortalite gibi klinik ve demografik veriler retrospektif taranarak elektronik dosyalar ve arşivden yararlanılarak not edilmiştir.

Başlangıçta tüm hastalara DMAH (Düşük molekül ağırlıklı heparin) ile antikoagülan tedavi başlanmıştır. Taburculuk tedavisi de oral K vitamini antagonisti, DMAH, doğrudan oral antikoagülan (DOAK) kullanımı olarak 3 gruba ayrılarak sınıflandırılmıştır.

Trombolitik tedavi uygulananlarda ise standart doz 100 mg alteplaz 2 saatte intravenöz olarak uygulanmıştır.

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2019 kılavuzuna göre mortalite riski, basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi, hemodinamik instabilite (kardiyak arrest gelişimi, obstrüktif şok (sistolik kan basıncı (SKB) < 90 mmHg veya kan basıncını > 90 mm Hg elde etmek için vazopresörler gerekli veya uç organ hipoperfüzyonu (bilinç değişikliği, oligüri/anüri, soğuk-nemli cilt, artmış serum laktat düzeyi) varlığı, kalıcı hipotansiyon (yeni başlayan hipovolemi, aritmi veya sepsisten kaynaklanmayan SKB < 90 mm Hg veya >15 dakika boyunca sistolik kan basıncı düşüşü $\geq$ 40 mm Hg)), toraks anjio bilgisayarlı tomografide sağ ventrikül işlev bozukluğu (sağ ventrikül sol ventrikül oranı 1 ve üzerinde olması), artmış kardiyak troponin seviyeleri (> 47,34 ng/L) kullanılarak belirlenmiştir. Basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi > 80 1 puan, kanser öyküsü 1 puan, kronik kardiyopulmoner hastalık öyküsü 1 puan, 110 ve üstü nabız 1 puan, sistolik tansiyon < 100 1 puan, oksijen saturasyon değeri < 90 1 puan alacak şekilde hesaplanmıştır.

Hasta dosyalarından elde edilen troponin (hsTnI) değeri (ng/L), D-dimer (μ gFEU/L), kan üre azotu (BUN) değeri (mg/dL), BUN albumin oranı, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) , C reaktif protein (CRP) mg/L, albumin (g/dL), CRP albümin oranı, glukoz (mg/dL), sodyum (Na) değeri (mmol/L), MPV(Ortalama Platelet Volümü), Hematokrit (HCT) değeri (%), eritrosit dağılım genişliği (RDW) değeri (%), ortalama platelet hacmi (MPV) değeri (fL), lenfosit monosit oranı (LMR), nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR) değerleri not edilmiştir.

Hemogram tetkiki bir BC-6200 (Mindray Biomedical Electronics, Shenzhen, Çin) kullanılarak ölçüldü. Kullanılan nötrofil, lenfosit, platelet sayıları, Hct değeri, RDW ve MPV için normal referans aralıkları 2,0-7,0 K/uL, 0,8-4,0 K/uL, 100-400 K/uL, %37,0–54,0, %11,0–16,0, 6,5–12,0 fL idi. RDW, eritrosit boyutundaki veya eritrosit hacmindeki değişimi ölçen bir parametredir. Nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve trombosit lenfosit oranı (PLR) değerleri, sırasıyla mutlak nötrofil ve trombosit sayımlarının mutlak lenfosit sayımlarına bölünmesiyle hesaplandı. Lenfosit monosit oranı (LMR) değeri, mutlak lenfositin mutlak monosit sayısına bölünmesiyle hesaplandı.

D-dimer seviyesi, Diagon Coag XL (Diagon, Macaristan) ile 0–500 ugFEU/L referans aralığıyla teşhis çalışması sırasında immunitürbidimetrik olarak ölçülmüştür.

Yüksek duyarlı troponin I (hsTnI) 0-47,34 ng/L referans aralığı ile otomatik bir kantitatif kemilüminesans immünoassay (Siemens Advia Centaur XPT) kullanılarak ölçülmüştür.

Albümin fotometrik renk testi, CRP seviyeleri türbidimetrik otomatik bir biyokimyasal analiz cihazı Beckman Coulter, AU5800 (Tokyo, Japonya) otoanalizatörlerinde orijinal kitleri kullanılarak ölçülmüştür. Referans aralığı sırasıyla 3,5-5,2 g/dL, 0–0,8 mg/dL idi. CRP düzeyi (mg/L) albümin (g/dL) düzeyine bölünerek CRP albümin oranı elde edildi.

Üre, 17-43 mg/dL referans aralığı ile bir Beckman Coulter, AU5800 (Tokyo, Japonya) otoanalizatörlerinde orijinal kitleriyle kinetik UV testi ile ölçülmüştür. BUN, aşağıdaki formülle ürenin mg/dL cinsinden BUN'a dönüştürülmesiyle belirlendi: $BUN (mg/dL) = \text{üre} (mg/dL) / 2,14$. BUN düzeyi (mg/dL) albümin (g/dL) düzeyine bölünerek BUN/albümin oranı elde edildi.

Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), CKDEpi-2009 (Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi İşbirliği-2009) formülü kullanılarak hesaplandı. Hastalar eGFR düzeylerine göre 3 alt gruba ayrıldı: Grup 1 ≥ 60 mL/dak/1,73 m²; Grup 2 ≥ 30 ve < 60 mL/dk/1,73 m²; Grup 3 < 30 mL/dak/1,73 m²). eGFR < 60 mL/dak/1,73 m² olan hastalar kronik böbrek yetmezliği grubuna, eGFR ≥ 60 mL/dk/1,73 m² olan hastalar ise kronik böbrek yetmezliği olmayan gruba ayrıldı. Her hasta için böbrek yetmezliği tipi (akut ve kronik) tıbbi ve biyolojik kayıtların dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesiyle belirlendi.

Sodyum (Na), Beckman Coulter, AU5800 (Tokyo, Japonya) otoanalizatörlerinde kendi orijinal kitleriyle potansiyometrik yöntemle çalışıldı. Hiponatremi sınırı ise < 135 mmol/L olarak belirlenmiştir.

Glukoz Beckman Coulter, AU5800 (Tokyo, Japonya) otoanalizatörlerinde enzimatik UV testi (heksokinaz yöntemiyle) ölçülmüştür. Karar sınırı 70-100 mg/dL olmasına

rağmen stres hiperglisemi sınırı olan 140 mg/dL ve üstü de mortalite açısından dikkate alındığından kesme değeri olarak dikkate alınmıştır.

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi ile sağ ventrikül-sol ventrikül oranı, azigos ven çapı, koroner sinüs çapı, sağ ventrikül lateral duvar çapı, ana pulmoner arter çapı, Qanadli skoru kullanılarak trombüs yükü hesaplandı. T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya İl Sağlık Müdürlüğü Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki BT taramaları 3,5 MHU x ışını tüplü 16 kesitli 16 detektörlü BT (Canon Aquilion Start) tarayıcı ile 0,625 mm kesitler ile pulmoner tromboembolizm protokünde 320 mg iyot/mL konsantrasyonda 60-80 mL iyotlu kontrast maddenin intravenöz kontrast uygulamasından oluşuyordu. T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya İl Sağlık Müdürlüğü Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çekilen tüm BT taramaları, inspirasyonun sonunda kaudal-kafatası yönünde tek bir nefes tutma sırasında elde edildi. Sağ ventrikülün sol ventriküle oranı serbest duvarın iç yüzeyi ile interventriküler septumun yüzeyi arasındaki diyastoldeki en geniş noktalarından (genellikle atriyoventriküler kapakçıkları gösteren görüntü) aksiyal görüntüden çaplar ölçülerek hesaplanmıştır. Azigos ven çapı superior vena cavaya ulaştığı subkarinal seviyeden, koroner sinüs çapı sol ventrikül posterior duvarı seviyesinden, sağ ventrikül lateral duvar çapı en büyük görüldüğü seviyeden, ana pulmoner arter çapı dallanma bölümünün proksimalinde sağ ana pulmoner arter ile komşu olduğu seviyeden transvers görüntüde ölçülmüştür. Koroner sinüs çapı ise eksenel düzlemde atriyoventriküler bileşke seviyesinde ölçüldü. Sağ ventrikül lateral duvar kalınlığı standart dört boşluk düzleminde orta ventrikül seviyesinde ölçüldü. Azigos ven çapı 10 mm ve altı fizyolojik kabul edilirken koroner sinüs çapı 9 mm ve üstü, ana pulmoner arter çapı 29 mm ve üstü dilate kabul edildi.

Trombüsün yükü Qanadli skoru kullanılarak hesaplandı. Trombüsün en proksimal seviyesi (pıhtının proksimal uzantısı) mediastinal pulmoner arterler (yani pulmoner arter gövdesi, ana sağ ve sol pulmoner arterler ve sağ ve sol interlober pulmoner arterler), lobar pulmoner arterler, segmental pulmoner arterler ve subsegmental pulmoner arterler olarak sınıflandırıldı. Mediastinal ve lobar pulmoner arterler santral olarak kabul edilirken, segmental ve subsegmental pulmoner arterler periferik olarak kabul edildi. Pulmoner tromboembolizmin neden olduğu pulmoner arter ağacındaki vasküler tıkanıklık yüzdesi, kısmi blokaj için bir faktör veya tam oklüzyon için iki

faktör dikkate alınarak etkilenen segmental bölünmelerin sayısı ile belirlendi. Toplam 20 segmental pulmoner arter sayısı göz önüne alındığında (her tarafta 10), %100 tıkanma indeksine karşılık gelen olası maksimum toplam puan 40 olacaktır (Qanadli ve ark., 2001).

Hastaların 30 günlük mortalite bilgisi ise elektronik dosyalarından ve hastane arşivinden elde edilmiştir.

3.5.2. Araştırmanın insan gücü

Araştırma Göğüs Hastalıkları uzmanlık öğrencisi, tez danışmanı olan Göğüs Hastalıkları doçenti, Göğüs Hastalıkları, Radyoloji, Biyoistatistik profesörleri ve Radyoloji uzmanlık öğrencisinden oluşan 6 kişi tarafından yürütülüp tamamlanmıştır.

3.6. Etik Kurul Onayı Ve İzinler

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu 19.10.2022 tarih ve 300 sayılı izni alınmıştır (EK 1).

3.7. Araştırmanın Bütçesi

Kırtasiye ve ulaşımdan oluşan giderler mevcut olup, araştırmacı tarafından tamamı karşılanmıştır.

3.8. Verilerin Çözümlemesi

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Buna göre; Normal dağılıma sahip değişkenler yönünden 2 grup arasında yapılan karşılaştırmalarda bağımsız iki örneklem t testi, ikiden fazla grup arasında yapılan karşılaştırmalarda ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı (ANOVA sonucuna göre önemli fark bulunması durumunda ikili karşılaştırmalarda Sheffe, Tukey HSD ya da Tamhane t^2 testi kullanıldı). Normal dağılıma sahip olmayan değişkenler yönünden 2 grup arasında yapılan karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup arasında yapılan karşılaştırmalarda ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı (Kruskal-Wallis testi sonucuna göre önemli fark bulunması durumunda ikili karşılaştırmalarda Dunn testi kullanıldı). Normal dağılıma sahip sayısal değişkenler aritmetik ortalama ve $\pm$ standart sapma,

Normal dağılıma sahip olmayan sayısal değişkenler ise ortanca [çeyrekliklerarası genişlik] biçiminde gösterildi. Kategorik değişkenler yönünden gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda Pearson, Yates ya da Fisher kesin ki-kare testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde biçiminde gösterildi. 30 günlük mortalite üzerine etkili olan faktörlerin belirlenmesi amacıyla tüm değişkenlerin kullanılması suretiyle lojistik regresyon analizi uygulandı ve regersyon modeli oluşturuldu. Çalışmada tip I hata 0,05 olarak alınmış olup, p değerleri 0,05'den küçük olması durumunda istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile gerçekleştirilmiştir (IBM SPSS Statistics, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).



4. BULGULAR

Çalışma periyodunda Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım veya Göğüs Hastalıkları Servisi'ne pulmoner emboli tanısıyla yatış verilmiş 204 hastanın elektronik dosyaları ve arşiv dosyaları incelenip değerlendirilmiştir. Hastaların sosyo-demografik, klinik, laboratuvar, radyolojik özelliklerinin sayı (yüzdelik) ve ortalama, sayı, ortanca, minimum-maksimum değerlerine göre dağılımı Tablo 4.1, Tablo 4.2, Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Hastaların 75'i (%36,8) erkek, 129'u (%63,2) kadın cinsiyetten oluştuğu ve yaş ortalamaları ve standart sapma değerlerinin $70 \pm 16,43$ yıl olduğu; yaş ortanca değerinin ise 73 yıl olduğu tespit edildi.

Ek hastalık varlığı değerlendirildiğinde, hastaların 25'inin (%12,3) hiçbir ek hastalığının bulunmadığı; en az bir ek hastalığı olan hasta sayısının 179 (%87,7) kişi olduğu görüldü (Tablo 4.1). Ek hastalığı olanlardan 40'ı (%19,6) diyabetes mellitus, 22'si (%10,8) ise kronik böbrek hastalığı olan hastalardı.

Hastaların vital bulgularına ait değerlerin dağılımı Tablo 4.1'te gösterilmektedir. Nabız verisi olan 174 hastada nabız sayısı ortalamaları ve standart sapmaları $96,94$ atım/dk $\pm 18,31$, ortanca değeri ise 91 atım/dk olarak görülmüştür. Verisi olan 185 hastada oksijen saturasyonu (SaO₂) yüzdesi ortalamaları ve standart sapmaları $88,61 \pm 8,3$ ve ortanca değeri 91 olarak bulunmuştur. Yine verisine ulaşılabilen 177 hastada sistolik kan basıncı değerleri ortalamaları ve standart sapmaları $121,06 \pm 20,76$, ortanca değeri ise 120 mmHg olarak kaydedilmiştir.

Hastaların sPESI skorlarının dağılımı incelendiğinde 1'den küçük 41 (%20,9), 1 ve 1'den büyük 155 (%79,1) hasta bulunduğu görüldü. sPESI, 8 hastada veri eksikliği nedeniyle hesaplanamadı. sPESI 0, 1, 2, 3, 4, 5 skorlarına sahip sırasıyla 41 (%23,6), 44 (%25,3), 44 (%25,3), 24 (%13,8), 19 (%10,9), 2 (%1,1) hasta bulunmaktaydı (Tablo 4.1). Ortalama $1,67 \pm 1,33$ olduğu ortanca değerinin de 2 olduğu tespit edildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların sosyo-demografik, klinik özellikleri

	n*	Ortalama	Ortanca (ÇAG)
Yaş (yıl)	204	70±16,43	73 [60-82]
Nabız (atım/dk)	174	96,94±18,31	95 [85,75-110]
SaO2 (%)	185	88,61±8,3	91 [85-95]
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	177	121,06±20,76	120 [110-130]
	n*	n (%)	
Cinsiyet	204	Kadın	129 (63,2)
		Erkek	75 (36,8)
Ek hastalık varlığı	204	179 (%87,7)	
Mortalite riski	202	Düşük	18 (8,9)
		Orta-düşük	97 (48)
		Orta-yüksek	48 (23,8)
		Orta-belirsiz	23 (11,4)
		Yüksek	16 (7,9)
sPESI	174	0	41 (23,6)
		1	44 (25,3)
		2	44 (25,3)
		3	24 (13,8)

Tablo 4.1. Hastaların sosyo-demografik, klinik özellikleri (devam)

		4	19 (10,9)
		5	2 (1,1)
Taburculuk tedavisi	175	KVA	66 (37,7)
		DMAH	42 (24)
		DOAK	67 (38,3)
Trombolitik kullanımı	204	14 (6,9)	
30 günlük mortalite	204	29 (14,2)	

*n: Parametrelerin ulaşılabildiği kişi sayısı, ÇAG: Çeyrekler arası genişlik

Mortalite riski hesaplanabilen 202 hastanın düşük, orta düşük, orta yüksek, orta belirsiz (veri eksikliği nedeniyle kategorizasyona eklenmiştir), yüksek olarak dağılımları sırasıyla 18 (%8,9), 97 (%48), 48 (%23,8), 23 (%11,4), 16 (%7,9) olarak tespit edildi (Tablo 4.1).

Taburculuk tedavisi olarak incelendiğinde, mortalite gelişmeyen 175 kişinin dağılımları, KVA 66 (%37,7), DMAH 42 (%24), DOAK 67 (%38,3) olarak bulundu. Ayrıca tüm popülasyonda 14 (%6,9) hastada trombolitik kullanıldığı görüldü (Tablo 4.1).

30 günlük mortalite açısından incelendiğinde 204 hastanın 29'unda (%14,2) ölüm gerçekleştiği görüldü (Tablo 4.1).

Hastaların incelenen laboratuvar değerlerinin dağılımı Tablo 4.2'te gösterilmektedir. Laboratuvar parametrelerinin ortalamaları incelendiğinde troponin 122,84 ng/L, d-dimer 5184,85 µ g FEU/L, kan üre azotu (BUN) 23,52 mg/dL, albümin 3,15 g/dL, BUN albümin oranı 8,6, CRP 81,33 mg/L, CRP albümin oranı 29,87, GFR 72,51 mL/dk/1,73 m², glukoz 146,07 mg/dL, sodyum (Na) 137,87 mmol/L, hematokrit (HCT) %37,18, eritrosit dağılım genişliği (RDW) %15,88, ortalama platelet hacmi (MPV) 9,4 fL, lenfosit monosit oranı (LMR) 3,57, nötrofil lenfosit oranı (NLR) 7,48,

platelet lenfosit oranı (PLR) 193,5 olarak bulunmuştur. Ortanca değerleri incelendiğinde ise troponin 25,65 ng/L, d-dimer 3230 µg FEU/L, BUN 19,62 mg/dL

Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar ve radyolojik özellikleri

	n*	Ortalama	Ortanca (ÇAG)
Troponin (ng/L)	170	122,84±280,69	25,65 [8,05-105,81]
D-dimer (µg FEU/L)	187	5184,85±6133,84	3230 [1800-5820]
Kan üre azotu (BUN) (mg/dL)	204	23,52±14,71	19,62 [13,55-28,97]
Albümin (g/dL)	184	3,15±0,52	3,2 [2,78-3,5]
BUN Albumin Oranı	183	8,64±8,33	6,2 [4,1-10,2]
C-reaktif protein (CRP) (mg/L)	200	81,33±85,13	44,8 [16,92-121,83]
CRP Albumin Oranı	184	29,87±33,77	15,44 [5,19-43,14]
Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) (mL/dk/1,73 m²)	203	72,51±28,96	73,82 [48,32-95,68]
Glukoz (mg/dL)	204	146,07±74,22	128 [108-158,75]
Sodyum (Na) (mmol/L)	204	137,87±4,96	138 [135-140]
Hematokrit (HCT) (%)	204	37,18±5,74	36,9 [32,93-41,28]
Eritrosit dağılım genişliği (RDW) (%)	204	15,88±2,8	15,6 [13,7-17,78]
Ortalama platelet hacmi (MPV) (fL)	204	9,4±1,6	9,55 [8,27-10,58]
Lenfosit monosit oranı (LMR)	203	3,57±4,87	2,78 [1,76-3,92]

Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar ve radyolojik özellikleri (devam)

Nötrofil lenfosit oranı (NLR)	203	7,48±8,16	4,63 [2,92-8,59]
Platelet lenfosit oranı (PLR)	203	193,5±138,86	152,75 [95,9-257,5]
Sağ ventrikül sol ventrikül oranı	203	1,1±0,24	1,1 [0,9-1,3]
Azigos ven çapı (mm)	203	7,81±2	7,8 [6,2-9,2]
Koroner sinus çapı (mm)	203	7,36±2,65	6,9 [5,5-8,8]
Sağ ventrikül lateral duvar kalınlığı (mm)	203	4,19±1,49	4 [3,2-5]
Ana pulmoner arter çapı (mm)	203	29,39±5,03	29 [26-32]
Trombüs yükü (Qanadli skoru ile hesaplanmış)	203	12,29±10,00	10 [5-20]
	n*	n (%)	
Azigos ven çapı dilatasyonu varlığı	203	33 (16,3)	203
Koroner sinüs çapı dilatasyonu varlığı	203	48 (23,6)	203
Ana pulmoner arter çapı dilatasyonu varlığı	203	95 (46,8)*	203

*n: Parametrelerin ulaşılabildiği kişi sayısı

ÇAG: Çeyrekler arası genişlik

albümin 3,2 g/dL, BUN albümin oranı 6,2, CRP 44,8 mg/L, CRP albümin oranı 15,44, GFR 73,82 mL/dk/1,73 m², glukoz 128 mg/dL, Na 138 mmol/L, HCT %36,9, RDW %15,6, MPV 9,55 fL, LMR 2,78, NLR 4,63, PLR 152,75 olarak bulunmuştur.

Hastaların incelenen radyolojik ölçümleri ise Tablo 4.2’te gösterilmektedir.

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) tetkiklerinin 189’u (%92,6) merkezimizde, 15’i (%7,4) dış merkezde çekilmiştir. Dış merkezde çekilen BTPA

tetkiklerinden yalnızca 1'inin görüntüsüne ulaşamamıştır, bu hastada yalnızca BTPA raporu edinilebilmiştir. Bu nedenle bu hastada ek radyolojik ölçümler yapılamamıştır.

Olgularımızdan azigos ven çapı dilate (> 10 mm) 33 (%16,3), koroner sinüs çapı dilate (> 9 mm) 48 (%23,6), ana pulmoner arter çapı dilate (> 29 mm) olan 95 (%46,8) kişi bulunmaktaydı. Ortalamaları incelendiğinde azigos ven çapı 7,81 mm, koroner sinüs çapı 7,36 mm, ana pulmoner arter çapı 29,39 mm, sağ ventrikül lateral duvar kalınlığı 4,19 mm, sağ ventrikül sol ventrikül oranı 1,1 görülürken ortanca değerleri ise sırasıyla 7 mm;8 mm; 6,9 mm; 29 mm; 4 mm; 1,1 olarak saptanmıştır.

Qanadli skoruna göre hesaplanan trombüs yükü ortalama ve standart sapmalarının $12,29 \pm 10,00$; trombüs yükünün ortanca değerinin ise 10 olduğu tespit edildi. Ölçülen skorlama değerlerinin çeyrekler arası genişliği 5-20 aralığında idi ve minimum 1, maksimum 34 olarak ölçülmüştü.

Hastaların sosyo-demografik ve klinik özelliklerinin, 30 günlük mortaliteye göre dağılımları Tablo 4.3'te verilmiştir.

Hastalar 30 günlük mortalite açısından incelendiğinde 204 hastanın 29'unda ölüm gerçekleşmiştir. Mortal seyreden hastaların ortanca yaş değeri 82 yıl olarak yer almaktaydı.

Hastaların 75'i (%36,8) erkek, 129'u (%63,2) kadın olup mortalite gelişen 29 hastanın 20'si (%69) kadın, 9'u (%31) erkek olarak kaydedilmiştir (Tablo 4.1 ve Tablo 4.3). Hastaların ilk başvurularında kadın cinsiyet hakim iken mortalite açısından erkek cinsiyet baskındır (Şekil 4.1).

Mortalite gelişen olguların sadece 1'inde ek hastalık öyküsü yoktu; DM öyküsü olan 7 (%24,1) kişi bulunmakta iken kronik böbrek hastalığı öyküsü olan 6 (%20,7) kişi bulunmaktaydı.

Tablo 4.3. Hastaların sosyo-demografik, klinik özelliklerinin 30 günlük mortalite durumlarına göre dağılımı.

	30 günlük mortalite	p
--	---------------------	---

		(-)		(+)		
		n*	Ortanca [ÇAG]	n*	Ortanca [ÇAG]	
Yaş (yıl)		175	71 [59-81]	29	82 [77-89]	< 0,001 [#]
Trombolitik kullanımı varlığı		175	9 (5,1)	29	5 (17,2)	0,033 [#]
Nabız (atım/dk)		148	93 [84,25-107,75]	26	106,5 [88,75-114]	0,039 [#]
SaO2 (%)		159	92 [87-95]	26	83,5 [78,25-87,25]	< 0,001 [#]
Sistolik kan basıncı (mmHg)		150	120 [110-130]	27	107 [82-120]	< 0,001 [#]
		n*	n (%)	n*	n (%)	
Cinsiyet (n, %)	Kadın	175	109 (62,3)	29	20 (69)	0,629
	Erkek		66 (37,7)		9 (31)	
Ek hastalık varlığı		175	151 (86,3)	29	28 (96,6)	0,216
DM varlığı		175	33 (18,9)	29	7 (24,1)	0,681
Kronik böbrek hastalığı varlığı		175	16 (9,1)	29	6 (20,7)	0,098
sPESI ≥ 1		175	126 (75,4)	29	29 (100)	0,006 [#]
sPESI		148	1 [0-2]	26	3 [2-4]	< 0,001 [#]

Tablo 4.3. Hastaların sosyo-demografik, klinik özelliklerinin 30 günlük mortalite durumlarına göre dağılımı (devam)

	Düşük	174	18 (10,3)	28	0 (0)	< 0,001 [#]
--	-------	-----	-----------	----	-------	----------------------

Mortalite riski	Orta		149 (85,6)		19 (67,9)	
	Yüksek		7 (4)		9 (32,1)	

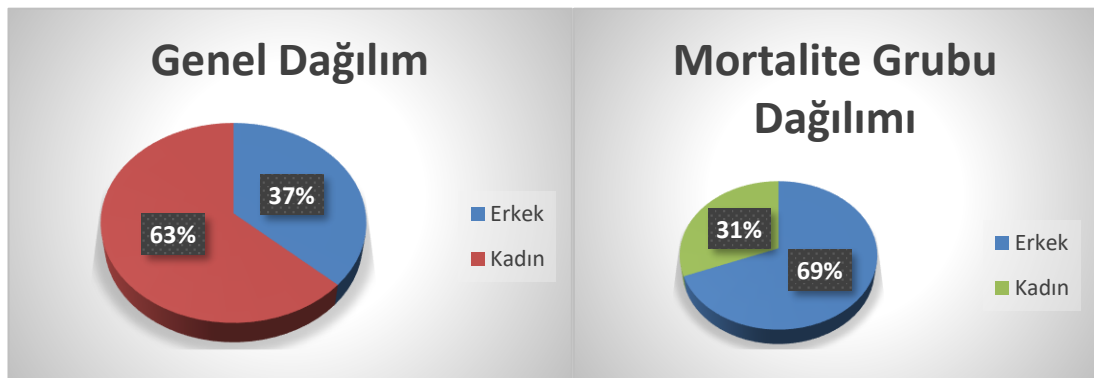
*n: Parametrelerine ulaşılabilen kişi sayısı #p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

ÇAG: Çeyrekler arası genişlik

sPESI skorlarına bakıldığında mortalite görülen grubun tümünde sPESI skoru 1 ve üstü puan olarak kaydedilmişti, yine bu grupta sPESI skorunun ortanca değeri 3 olarak saptanmıştı. Mortalite gelişen grupta ESC 2019 kılavuzuna göre belirlenen mortalite riski 19 olguda orta, 9 olguda ise yüksek idi (Tablo 4.3).

Mortalite gelişen 29 hastanın vital bulgularına bakıldığında nabız, SaO₂, sistolik tansiyon ortanca değerleri sırasıyla 106,5 atım/dk; %83,5; 107 mmHg olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.3).

Hastaların anamnez ve fizik muayene bulguları incelendiğinde cinsiyet, ek hastalık varlığı, öyküde DM varlığı, kronik böbrek hastalığı varlığı, taburculuk tedavilerinin 30 günlük mortalite ile ilişkili olmadığı görülmüştür (Tablo 4.3). Ancak yaş, sPESI skorları (skor düzeyi ve sPESI ≥ 1 olması), ESC 2019 kılavuzuna göre belirlenen mortalite riski, tedavide trombolitik kullanımı, nabız, SaO₂, sistolik tansiyon değerleri 30 günlük mortalite ile istatistiksel anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (p < 0,05) (Tablo 4.3).



Şekil 4.1. Genel ve mortalite grubundaki cinsiyet dağılımı

Hastaların laboratuvar özelliklerinin 30 günlük mortalite durumlarına göre dağılımı Tablo 4.4’da gösterilmiştir. Hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde kronik böbrek hastalığı olmayanlarda $GFR \leq 60$ mL/dk/1,73 m² olmasının, glukoz ≥ 140 mg/dL olmasının, Na < 135 mmol/L olmasının, troponin değerinin, glukoz değerinin, sodyum (Na) değerinin, hematokrit (HCT) değerinin, ortalama trombosit hacmi değerinin, lenfosit monosit oranının ve platelet lenfosit oranının 30 günlük mortalite ile ilişkili olmadığı görülmüştür (Tablo 4.4).

$GFR \leq 60$ mL/dk/1,73 m² olmasının, $GFR \leq 30$ mL/dk/1,73 m² olmasının, kronik böbrek hastalığı olmayanlarda $GFR \leq 30$ mL/dk/1,73 m² olmasının, d-dimer değerinin, BUN değerinin, albümin değerinin, BUN albümin oranı, CRP değerinin, CRP albümin oranının, GFR değerinin, RDW değerinin, nötrofil lenfosit oranının 30 günlük erken mortaliteye etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 4.4).

30 günlük mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı laboratuvar ortanca değerleri Tablo 4.4’te gösterildiği üzere incelenmiştir. D-dimer ortanca değerleri mortalite gelişenlerde 7350 µg FEU/L, mortalite gelişmeyenlerde 3075 µg FEU/L olarak bulunmuştur ($p=0,010$). Yine BUN mortalite gelişenlerde 35,51 mg/dL, mortalite gelişmeyenlerde 18,69 mg/dL olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Albümin mortalite gelişenlerde 2,66 g/dL, mortalite gelişmeyenlerde ise 3,26 g/dL olarak

Tablo 4.4. Hastaların laboratuvar özelliklerinin 30 günlük mortalite durumlarına göre dağılımı

	30 günlük mortalite				p
	(-)		(+)		
	n*	Ortanca [ÇAG]	n*	Ortanca [ÇAG]	
Troponin (ng/L)	147	24,3 [7,9-114,57]	23	27,8 [9,09-100,5]	0,870
D-dimer (µg FEU/L)	160	3075 [1717,5-4575]	27	7350 [2300-9430]	0,010[#]

Kan üre azotu (BUN) (mg/dL)	175	18,69 [12,61-25,7]	29	35,51 [25-50,7]	< 0,001[#]
Albümin (g/dL)	157	3,26 [2,91-3,54]	27	2,66 [2,43-3,17]	< 0,001[#]
BUN albümin oranı	156	5,65 [3,9-8,08]	27	15,1 [8,4-21,3]	< 0,001[#]
C-reaktif protein (CRP) (mg/L)	171	38,18 [16,7-106,67]	29	126,9 [36,82-220,85]	0,004[#]
CRP Albumin Oranı	157	12,26 [4,95-35,25]	27	54,29 [15,99-93,15]	< 0,001[#]
Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) (mL/dk/1,73 m²)	174	76,02 [54,98-96,72]	29	47,53 [25,99-79,04]	< 0,001[#]
Glukoz (mg/dL)	175	129 [108-159]	29	117 [103-152,5]	0,169
Sodyum (Na) (mmol/L)	175	138 [135-140]	29	140 [135,5-142,5]	0,092
Hematokrit (HCT) (%)	175	37,14 [33,1-41,8]	29	36,48 [31,55-38,25]	0,057
Eritrosit dağılım genişliği (RDW) (%)	175	15,3 [13,58-17,2]	29	17,4 [15,25-19,15]	0,004[#]
Ortalama platelet hacmi (MPV) (fL)	175	9,5 [8,27-10,6]	29	9,6 [8,26-10,45]	0,761
Lenfosit monosit oranı (LMR)	175	2,8 [1,82-3,96]	28	2,07 [1,23-3,54]	0,094
Nötrofil lenfosit oranı (NLR)	175	4,46 [2,86-8,1]	28	8,19 [3,37-17,2]	0,009[#]
Platelet lenfosit oranı (PLR)	175	153,21 [95,9-245,45]	28	135 [96,58-315,96]	0,552

Tablo 4.4. Hastaların laboratuvar özelliklerinin 30 günlük mortalite durumlarına göre dağılımı (devam)

	n*	n (%)	n*	n (%)	p
GFR ≤ 60 mL/dk/1,73 m²	174	59 (33,9)	29	17 (58,6)	0,019[#]
GFR<30 mL/dk/1,73 m²	174	7 (4)	29	8 (27,6)	< 0,001[#]

Kronik böbrek hastalığı olmayanlarda GFR $\leq$ 60 mL/dk/1,73 m²	158	45 (28,5)	23	11 (47,8)	0,102
Kronik böbrek hastalığı olmayanlarda GFR $\leq$ 30 mL/dk/1,73 m²	158	1 (0,6)	23	6 (26,1)	< 0,001[#]
Hiponatremi (> 135 mmol/L)	175	28 (16)	29	5 (17,2)	1,000
Stres hiperglisemi (glukoz $\geq$ 140 mg/dL)	175	68 (38,9)	29	10 (34,5)	0,808

*n: Parametrelerine ulaşılabilen kişi sayısı # p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

ÇAG: Çeyrekler arası genişlik

kaydedilmiştir (p < 0,001). BUN albümin oranı mortalite gelişenlerde 15,1, mortalite gelişmeyenlerde 5,65 olarak hesaplanmıştır (p < 0,001). CRP mortalite gelişenlerde 126,9 mg/L, mortalite gelişmeyenlerde ise 38,18 mg/L bulunmuştur (p=0,004). CRP albümin oranı mortalite gelişenlerde 54,29, mortalite gelişmeyenlerde 12,26 olarak hesaplanmıştır (p < 0,001). GFR mortalite gelişenlerde 54,29 mL/dk/1,73 m², mortalite gelişmeyenlerde 76,02 mL/dk/1,73 m² olarak bulunmuştur (p < 0,001). RDW mortalite gelişenlerde %17,4, mortalite gelişmeyenlerde %15,3 olarak saptanmıştır (p=0,004). Nötrofil lenfosit oranının mortalite gelişenlerde 8,19 mortalite gelişmeyenlerde 4,46 olduğu görülmüştür (p=0,009).

Tablo 4.5. Hastaların radyolojik özelliklerinin 30 günlük mortalite durumlarına göre dağılımı

	30 günlük mortalite				p
	(-)		(+))		
	n	Ortanca [ÇAG]	n	Ortanca [ÇAG]	

Sağ ventrikül sol ventrikül oranı	174	1,1 [0,9-1,2]	29	1,2 [1-1,3]	0,135
Sağ ventrikül sol ventrikül oranı $\geq 0,9$, n (%)	174	145 (83,3)	29	25 (86,2)	0,907
Sağ ventrikül sol ventrikül oranı ≥ 1 , n (%)	174	120 (69)	29	24 (82,8)	0,196
Azigos ven çapı (mm)	174	7,85 [6,5-9,2]	29	6,2 [5,55-9,1]	0,086
Azigos ven çapı dilatasyonu varlığı, n (%)	174	29 (16,7)	29	4 (13,8)	0,907
Koroner sinus çapı (mm)	174	7,05 [5,48-8,83]	29	6,8 [5,9-8,75]	0,989
Koroner sinus çapı dilatasyonu varlığı, n (%)	174	42 (24,1)	29	6 (20,7)	0,866
Ana pulmoner arter çapı (mm)	174	29 [26-32]	29	28 [24,5-31,5]	0,325
Ana pulmoner arter çapı dilatasyonu varlığı, n (%)	174	84 (48,3)	29	11 (37,9)	0,405
Sağ ventrikül lateral duvar kalınlığı (mm)	174	3,95 [3,1-5]	29	4 [3,4-5]	0,657
Trombüs yükü (Qanadli)	174	10 [5-20]	29	10 [6,5-20]	0,858

*n: Parametrelerine ulaşılabilen kişi sayısı #p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

ÇAG: Çeyrekler arası genişlik

Hastaların radyolojik parametreleri gözden geçirildiğinde ise azigos ven çapının veya azigos venin dilatasyonunun, koroner sinüs çapının veya koroner sinüs dilatasyonunun, ana pulmoner arter çapının veya ana pulmoner arterin dilatasyonunun, sağ ventrikül sol ventrikül oranı $\geq 0,9$ olmasının, sağ ventrikül sol ventrikül oranı ≥ 1 olmasının, sağ ventrikül sol ventrikül oranının, Qanadli skoru ile hesaplanmış trombüs yükünün 30 günlük erken mortaliteye etkisinin olmadığı gösterilmiştir (p > 0,05) (Tablo 4.5).

D-dimer düzeyleri ile trombüs yükü arasında aynı yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak önemli ilişki bulundu (p < 0,001) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Trombüs yükü (Qanadli) ile d-dimer ilişkisi

	D-Dimer	
	r	p
Trombüs Yüğü (Qanadli)	0,402	< 0,001 [#]

r: korelasyon katsayısı

p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.7. Klinik, laboratuvar, radyolojik faktörlerin lojistik regresyon analizine göre 30 günlük mortalite ile ilişkisi

	β	SH (β)	p	OR	%95 GA (OR)
sPESI	0,992	0,346	0,004[#]	2,696	1,369-5,311
D-dimer ($\mu\text{g FEU/L}$)	0,000	0,000	0,002[#]	1,000	1-1
BUN Albumin Oranı	0,124	0,054	0,022[#]	1,132	1,018-1,259
Glukoz (mg/dL)	-0,044	0,016	0,005[#]	0,957	0,928-0,987
RDW (%)	0,229	0,123	0,061	1,258	0,989-1,599
LMR	0,036	0,040	0,369	1,037	0,958-1,123
Ana Pulmoner Arter Çapı (mm)	-0,120	0,072	0,096	0,887	0,77-1,021
Sabit	-0,949	3,036	0,755	0,387	

β : Regresyon katsayısı , SH: Standart hata, OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı

p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmada kullanılan tüm değişkenlerin kullanılması ile uygulanan lojistik regresyon analizine göre; sPESI skorunda, d-dimer düzeyinde, BUN albümin oranında artma ve glukoz düzeyinde azalma, 30 günlük mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 4.7).



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut pulmoner tromboembolinin (PTE) yönetiminde, çoğunlukla hemodinamik durum ve sağ ventrikül disfonksiyonunun ciddiyeti erken ölüm riskinde önem arz etmektedir. PTE olgularında erken mortaliteyi öngördürebilecek çeşitli skorlama

sistemleri bulunmaktadır. Çalışmamızda bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi ile doğrulanan PTE'si olan hastalarda 30 günlük mortalite ile ilişkili olabilecek sosyodemografik, klinik özellikler; laboratuvar ve radyolojik faktörler gözden geçirilmiş, mevcut kılavuzlar ve risk öngörüsü sağlayan skorlama sistemleri yanında pulmoner emboli takip ve tedavisinin yönlendirilmesine yardımcı olabilecek yeni parametreler değerlendirilmiştir.

Venöz tromboembolizmin ilk epizodu ve nüksü erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir ve venöz tromboembolizm insidansı yaşla birlikte hem erkeklerde hem de kadınlarda artış göstermektedir (Heit, 2015; Kniffin ve ark., 1994; Kyrle ve ark., 2004). Çalışmamızda ise hastaların 75'i (%36,8) erkek, 129'u (%63,2) kadın olup mortalite gelişen 29 hastanın 9'u (%31) erkek, 20'si (%69) kadın olarak kaydedilmiştir. Hastaların ilk başvurularında kadın cinsiyet dominansı bulunuyorken mortalite gelişen olgularda erkek cinsiyet baskın bulunmuştur; ancak bu durum erken mortalite açısından istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Vedovati ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 75 yaşın üzerinde olmak, genel çalışma popülasyonunda ve hemodinamik olarak stabil hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm veya klinik kötüleşmenin öngörücüsü olarak saptanmıştır (Vedovati ve ark., 2012). Populasyonumuzda ise mortalite saptanmayan hastalarda ortalanca yaş değeri 71 yıl iken mortalite saptanan grupta 82 yıl olarak görülmüştür. Yaş, çalışmamızda da önceki çalışmaları (Aujesky ve ark., 2005, Green ve ark., 1992, Nendaz ve ark., 2004, Vedovati ve ark., 2012) destekler biçimde 30 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum kimi çalışmalarda yaş ile birlikte genel olarak ek hastalıkta artış ve pulmoner rezervde azalma ile izah edilmiştir. Çalışmamızda ise ek hastalık varlığı 30 günlük mortalite ile ilişkili bulunmamıştır. Yine diyabetes mellitus veya kronik böbrek hastalığı varlığı da erken mortalite ile ilişkisiz bulunmuştur.

O₂ satürasyonu < %90, sistolik tansiyon < 90 mmHg ve kalp hızı $\geq$ 110 atım/dk, 30 günlük erken bileşik komplikasyonların bağımsız belirleyicileridir (Konstantinides 2020). Verilerimizde ise mortal seyreden 29 hastanın vital bulgularına bakıldığında nabız, SaO₂, sistolik tansiyon ortalanca değerleri sırasıyla 82, 106,5, 107 olarak

hesaplanmıştır ve nabız, SaO₂, sistolik tansiyon ölçümleri 30 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilip yeni yaklaşımlar ortaya konulmasına rağmen, akut PTE'nin mortalitesi yaklaşık %8-30'dur (Konstantinides ve ark., 2014). Ülkemizden bir çalışmada; mortalite oranları ESC erken mortalite riski sınıflamasına göre yüksek ve orta riskli olan olgularda %10,3, sPESI'ye göre yüksek riskli olan olgularda %11,1 olarak bulunmuştur (Özsu ve ark., 2010). Çalışmamızda ise servise veya yoğun bakıma yatırılıp yapılan hastalardaki genel mortalite oranı %14,21 iken sPESI'ye göre yüksek riskli olan olgularda %18,7, ESC erken mortalite riski sınıflamasına göre yüksek ve orta riskli olan olgularda %15,2 bulunmuştur. Ayrıca düşük riskli ESC ve sPESI grubunda mortalite %0 görülmüştür. Yine çalışmamızda ESC modeline göre ortaya konulan mortalite riski gruplamasının 30 günlük mortaliteyi öngördüğü yeniden ortaya konulmuştur.

Aujesky ve ark. tarafından geliştirilen bir prognostik model olan PESI 11 klinik parametreden oluşur ve bu parametrelerin yokluğu, riski düşük olan PTE'li hastaları tanımlar (Aujesky ve ark., 2005, Aujesky ve ark. 2007). Basitleştirilmiş PESI skoru, PTE'li hastaların tanımlanması için daha basit bir model sağlamak üzere tanımlanmıştır (Jimenez ve ark., 2010). Diğer bir model Wicki ve arkadaşları tarafından oluşturulan "Geneva" tahmin kuralı, 6 belirleyiciyi tanımlar; ancak yayınlanan bir çalışma, Geneva risk sınıflandırmasının 30 günlük mortalite açısından ihmal edilebilir riske sahip akut PTE'li hastaları tanımlamadığına dair kanıt sağlamıştır (Wicki ve ark., 2000; Jimenez ve ark., 2007). Risk değerlendirmesinde prognostik modellerin güvenliği şüpheli olmaya devam etmekte ve ek parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Güncel birçok kılavuz, trombolitik tedavi alması gereken, yüksek mortalite riskli akut PTE'li hastaları belirlemek için ana kriter olarak, sistolik kan basıncının < 90 mmHg olmasını kullanmaktadır (Jaff ve ark., 2014; Konstantinides ve ark., 2020). Quezada ve ark. bir çalışmada en yüksek mortalite oranı sistolik tansiyon değeri < 70 mmHg olan hastalarda, en az ölüm oranı ise > 130 mmHg olan hastalarda gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada sistolik kan basıncı < 90 mmHg olan hastalarda 30 günlük mortalite

riskinin, olmayanlara göre 2,6 kat (mutlak %13,6) arttığı bulunmuştur (Quezada ve ark., 2019). Çalışmamızda ise mortalite gelişen grupta ortanca sistolik kan basıncı 107 mmHg gelişmeyen grupta ise 120 mmHg olup sistolik kan basıncı düzeyi 30 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur ($p < 0,001$).

Nötrofil lenfosit oranı (NLR) sistemik bir enflamasyon göstergesidir (Goldhaber ve ark., 1999; Zahorec 2001). NLR'nin akut PTE'li hastalarda prognostik rolünü inceleyen bir çalışmada mortalite için 9,2 eşik değeri olarak belirlenmiştir (Kayrak ve ark., 2014). Son dönemde yapılan başka bir çalışmada, NLR'nin mortalitede bağımsız bir öngörücü olduğu ve sPESI skorlamasına dahil edilmesinin faydalı olacağı bildirilmiştir (Slajus ve ark., 2019). Bu çalışmada da öncekileri destekler nitelikte mortalite saptanan grupta NLR ortanca değeri 8,19 olup NLR düzeyi 30 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Konuyla ilgili yapılan ilk çalışmalarda lenfosit monosit oranının (LMR) sistemik inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olduğu ve çeşitli malignite tiplerinde potansiyel bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (Hutterer ve ark., 2015). Ülkemizden bir çalışma da LMR ile mortalite arasında anlamlı ve bağımsız bir ilişki olduğunu göstermiştir (Ertem ve ark., 2016). Ancak bizim çalışmamızda, 30 günlük mortalite gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında LMR ortanca değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.4).

Kimi çalışmalar, yüksek platelet lenfosit oranı (PLR) düzeylerinin akut pulmoner tromboemboli hastalarında artmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir ve buradan hareketle mortaliteyi tahmin etmede kullanılabilir bir parametre olabileceği düşünülmüştür (Karataş ve ark., 2016; Ma ve ark., 2016; Wang ve ark., 2017). Ancak çalışmamızda PLR mortalite ile ilişkili bulunmamıştır. (Tablo 4.4).

Yüksek eritrosit dağılım genişliğinin (RDW) hastaneye yatışlarda mortaliteyi öngördürmede güçlü bir prognostik faktör olduğu ve kardiyovasküler hastalık mortalitesini tahmin etmede daha fazla olmakla birlikte, diğer hastalık durumlarında da yükseldiği görülmüştür (Zurauskaite ve ark., 2018). Yine Özsu ve arkadaşları, RDW'yi PTE'nin hastane içi mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olarak bulmuşlardır (Ozsu ve ark., 2012). Zhou ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada

da yüksek RDW'nin akut PTE'li hastalarda basit ve yararlı bir prognostik faktör olabileceği gösterilmiştir (Zhou ve ark. 2017). Çalışmamız da bu çalışmaları destekler niteliktedir; mortalite gelişen grupta RDW ortanca değeri 17,4 olup RDW düzeyi erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Yüksek ortalama platelet hacmi (MPV), akut PTE'de ortaya çıkan trombosit aktivasyonu ve adezyonu ile ilişkilendirilmiştir (Jones ve ark., 2013). Birçok çalışmada, MPV akut PTE'nin tanısında ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin öngörülmesinde yararlı bulunmuştur (Diaz ve ark., 2019; Ertem ve ark., 2018; Lipinska ve ark., 2018). Buna karşılık, Slajus ve arkadaşlarının çalışmasında, mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların MPV düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (Slajus ve ark., 2019). Bizim çalışmamızda da MPV ortanca değerleri mortalite görülen ve görülmeyen grupta istatistiksel açıdan farklı değildi.

Son dönemlerde yayınlanan bir çalışmada, hematokrit için $< 34,15$ g/dl kestirim değerinin akut pulmoner tromboembolide artmış mortalite riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (Slajus ve ark., 2021). Ancak çalışmamızda hematokrit değeri erken mortalite ile ilişkilendirilememiştir.

Hiperglisemi bilindiği üzere kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olup pıhtılaşma sistemini aktive eder, fibrinolizi azaltmaya katkıda bulunur (Lemkes ve ark., 2010). Çeşitli çalışmalarda, hiperglisemi ile akut PTE mortalitesi arasındaki ilişki incelenerek diyabeti olmayan bireylerde mortalite oranlarının diyabeti olan bireylerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Hermanides ve ark., 2009; Scherz ve ark., 2012). Stres hiperglisemi, herhangi bir stres sonrası geçici yüksek glukozaya karşılık gelir. Stres hipergliseminin diyabete eşit olduğu konusunda yaygın bir yanlış kanı olsa da farklı ve etkileri yönünden benzeşen durumlardır. Stres hiperglisemisi, akut bir hastalık sonrası ortaya çıkar ve zamanla kaybolur, diyabet ise kronik süreçli olup komplikasyonlarla ilerleyen bir durumdur. Hipergliseminin de pulmoner emboli mortalitesiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Altabas ve ark., 2020). Yine başka bir çalışmada, emboli boyutunun dolaylı bir ölçüsü olarak emboli lokalizasyonunun, stres hiperglisemi gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Altabas ve ark., 2020). Ancak çalışmamızda ne öyküde DM varlığı ne de stres hiperglisemi varlığı

ile 30 günlük erken mortalite ilişkilendirilememiştir (Tablo 4.4). Akut hipoglisemi de pıhtılaşma ile ilgili kronik hiperglisemiye benzer değişiklikler oluşturabilir. Ayrıca hipoglisemi, artmış trombin üretimi ve plazma pıhtılaşma faktörü VIII seviyeleri ile ilişkili olup trombüs oluşumunu arttırabilir (Ibbotson ve ark., 1995; Joy ve ark., 2015). Çalışmamızdaki tüm değişkenlerin kullanılması suretiyle uygulanan lojistik regresyon analizine göre; 30 günlük mortalite, glukoz düzeyindeki azalışla mortalitede artış gösterdiği tespit edilmiştir.

Bir metaanalizde, 30 günlük hastane içi mortalite için hiponatreminin akut PE'li hastalarda kısa vadeli prognoz için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Zhou ve ark., 2017). Kimi çalışmalarda bu durumun sebebi olarak çeşitli nedenlerle oral alımın azalması sonucu ortaya çıkan malnutrisyon düşünülmüştür (Lin ve ark., 2011; Sturdik ve ark., 2014). Yine hiponatreminin pulmoner arter hipertansiyonu olan hastalarda, ilerlemiş sağ kalp yetmezliğinin ve kötü prognozun bir belirtisi olduğu (Forfia ve ark., 2008) ve sol kalp yetmezliğinde hiponatreminin nörohormonal aktivasyon ile ilişkili olduğu da bilinmektedir (Haley ve Ploth, 2010). Hiponatreminin nörohormonal aktivasyondan kaynaklanabileceği ve daha ileri sağ ventrikül disfonksiyonunun bir sonucu olabileceği düşünülmektedir (Forfia ve ark., 2008). Sadece başvuru sırasındaki sodyum düzeylerinden ziyade akut PTE sonrası sodyum dalgalanmalarının, akut ve uzun vadeli mortalitenin habercisi olabileceği saptanmıştır (Ng ve ark., 2013). Ancak bu durumda da sodyum değişikliklerinin prognostik etkisinde sodyum replasmanı, diüretik ilaç kullanımı, sıvı resüsitasyonu gibi müdahalelerin başvuru sonrasındaki serum sodyum düzeylerini değiştirebileceği göz ardı edilmemelidir. Çalışmamızda ise başvuru sırasındaki hiponatremi varlığı ve sodyum düzeyi ile 30 günlük mortalite ilişkili bulunmamıştır.

Bir diğer metaanalizde, böbrek yetmezliğinin akut pulmoner tromboemboli hastalarında kötü prognozun bir göstergesi olduğu gösterilmiş, böbrek yetmezliği olan akut pulmoner tromboemboli hastalarının hem kısa dönem hem de uzun dönem ölüm oranları, böbrek yetmezliği olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak, kronik böbrek hastalığı, akut pulmoner tromboemboli hastalarında genel mortalite oranını biraz arttırabilse de akut PTE hastalarında istatistiksel olarak kötü prognozu öngördürmemiştir (Xing ve ark., 2022). Çalışmamızda da kronik böbrek hastalığı

varlığı 30 günlük erken mortalite ile ilişkili bulunmamıştır (Tablo 4.3). Yine başka bir çalışmada, sPESI skoruna başvuruda renal disfonksiyonun eklenmesinin çok yüksek mortalite riski taşıyan spesifik bir hasta alt grubunu ortaya koyabileceği vurgulanmıştır (Trimaille ve ark., 2020). Çalışmamızda ise KBH öyküsünden bağımsız olarak $GFR \leq 60$ mL/dak/1,73m² olması ile mortalitede istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 4.4).

Kan üre azotunun (BUN), sağ ventrikül sistolik disfonksiyonuna bağlı hipoperfüzyonu işaret edebilmesi nedeniyle bir PTE mortalitesini öngörmede biyobelirteç olabileceği düşünülebilir. Mortalite ile BUN düzeyi arasındaki ilişki, birçok çalışmada araştırılmıştır. Ülkemizden bir çalışmada, 34,5 mg/dL'lik BUN kestirim seviyesinin akut pulmoner tromboemboli için hastane içi mortaliteyi tahmin etmede kullanılabileceği ortaya konulmuştur (Tatlısu ve ark., 2017). Çalışmamızda da BUN düzeyinin mortalite saptanan grupta 35,51 mg/dL ortanca değeri bulunmuş ve BUN düzeyinin 30 günlük mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (Tablo 4.4).

Serum albümini; normal kolloid ozmotik basıncın korunmasına, arteriyel hiporeaktivitenin iyileştirilmesine, iskemi-reperfüzyon hasarının azaltılmasına, anti-enflamatuar etkiye, nitrik oksit (NO) ile bir dereceye kadar etkileşime girdikten sonra vazomotor aktiviteyi destekleyen ve trombosit agregasyonunu inhibe eden S-nitrozoproteinleri üretimine katkıda bulunur (Caraceni ve ark., 2013; Mezianive ark., 2007; Nicholson ve ark., 2000). Çalışmalar, düşük albümin düzeyi varlığının, fizyolojik fonksiyonlara etki ederek derin ven trombozu ve inme gibi tromboembolik olayların gelişme olasılığını arttırdığını bulmuştur (Folsom ve ark., 2010; Idicula ve ark., 2009; Omar ve ark., 2020). Yine başka bir çalışmada, BUN albümin oranının akut pulmoner tromboemboli hastalarında tek başına BUN'dan daha faydalı bir prognostik mortalite faktörü olduğu bulunmuştur (Fang ve ark., 2021). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla benzer şekilde albümin ve BUN albümin oranı ile akut pulmoner tromboembolideki 30 günlük mortalite ilişkisi gösterilmiştir (Tablo 4.4).

İnflamasyon, aterotrombotik hastalığın patofizyolojisinde ve venöz tromboembolizmin temelinde bulunmaktadır (Levi ve ark., 2004; Zee ve ark., 2009). Sistemik inflamasyona duyarlı C reaktif protein (CRP), pozitif bir akut faz reaktanı

iken malnutrisyonun da göstergesi olan albümin ise negatif akut faz reaktanıdır (Çetin ve ark., 2014; Pepys ve Baltz, 1983; Ritchie ve ark., 1999). Önceki çalışmalarda PTE'nin prognozunu belirlemede birçok inflamatuvar parametre değerlendirilmiştir. Mesela, PTE'li hastalarda CRP ile sağ ventrikül disfonksiyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Rhodes ve ark., 2011). Yine yakın zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada, PTE'li hastalarda albümin düzeylerinin düştüğü ve CRP düzeylerinin PTE olmayanlara göre arttığı, ancak her ikisinin de normal sınırlar içinde olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada CRP, 5,07'lik bir kestirim değeri ile 30 günlük mortalite tahmininde %57,6 duyarlılık ve %57,5 özgüllük ile ilişkilendirilmiştir (Özcan ve ark., 2022). Çalışmamızda da ortanca değeri CRP için 126,9 mg/L ve CRP albümin oranı ise 54,29 mg/L bulunmuş ve bu parametreler 30 günlük mortalite ile istatistiksel anlamlı olarak ilişkili kaydedilmiştir.

Geniş bir meta-analizde El-Manyar ve arkadaşlarının 46 çalışmadan edinilen 10842 hastanın verileri değerlendirilmiş, PTE hastalarında yüksek serum troponin düzeylerinin daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Bajaj ve ark., 2015). Çalışmamızda ise tanı anındaki troponin seviyeleri mortalite gelişen grupta daha yüksek olmakla birlikte, iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastaların başvuru anındaki troponin değerlerinin mortal hastalarda takiplerde yükseldiği görülmekle birlikte çalışmamızda tanı anındaki troponin değerleri kullanılmıştır. Takiplerdeki troponin seyrinin mortalite öngörüsünde daha önemli bir faktör olabileceği düşünülmekle birlikte hasta sayısının görece azlığının da bir başka neden olabileceği düşünülebilir.

Negatif d-dimer testinin, PTE'yi ekarte etmek için oldukça spesifik olduğu bilinmektedir (Carrier ve ark., 2009; Kruip ve ark., 2002). Birkaç çalışma da d-dimer'in trombüs yükü ve hastalık ciddiyeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Geissberger ve ark., 2019; Keller ve ark., 2018). Bununla birlikte; önceki çalışmalarda daha yüksek pulmoner arter trombüs yükü, daha proksimal trombüs yerleşimi ile yüksek d-dimer seviyeleri arasındaki ilişki bildirilmiştir (Becattini ve ark., 2012; Jeebun ve ark., 2010; Lobo ve ark., 2009; Rydman ve ark., 2013). Çalışmamızda da benzer şekilde d-dimer düzeyleri ile Qanadli skoru ile ortaya konulan trombüs yükü arasında aynı yönde, orta

düzeyde ve istatistiksel olarak önemli ilişki bulunmuştur ($p < 0,001$). Ayrıca artmış d-dimer düzeyleri ile mortalite arasında da ilişki bulunmuştur.

Çalışmada kullanılan tüm değişkenlerin kullanılması ile uygulanan lojistik regresyon analizine göre; sPESI skorunda, d-dimer düzeyinde, BUN albümin oranında artma ve glukoz düzeyinde azalma, 30 günlük mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 4.7). Bu parametrelerden yararlanılarak yeni ve daha yararlı mortalite riskleri verebilen yeni skorlama sistemleri oluşturulabileceği gibi mevcut skorlamaların, bu paramaterler ile entegre edilerek geliştirebileceğini düşünmekteyiz.

Sağ ventrikül disfonksiyonunu güvenilir bir şekilde tanımlayabilen ve hastanın prognozunu öngördüğü gösterilen ekokardiyografi ile hastalığın seyriyle ilgili olarak fikir edinilebilir (Goldhaber, 2002; Grifoni ve ark., 2000; Viellard-Baron ve ark., 2001). Bununla birlikte, çoğu hastanede 24 saatlik ekokardiyografi hizmeti hemen ulaşılabilir olmayabilir veya ekokardiyografi bulunmayabilir. Özellikle daha az deneyimli kişiler tarafından kullanıldığında, sağ kalbi görüntülemeye teknik zorluklar da yaşanmaktadır (Goldhaber, 2003). Birçok çalışmada akut PTE'de sağ ventrikül geriliminin değerlendirilmesi açısından bilgisayarlı tomografide saptanan sağ ventrikülün sol ventriküle oranı gibi sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleriyle bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi ve ekokardiyografi karşılaştırılmış ve birbirinin yerine kullanılabilir olduğu kanaati oluşmuştur (Araoz ve ark., 2003; Collomb ve ark., 2003; Contractor ve ark., 2002; Ghaye B ve ark., 2006; Lim ve ark., 2005; Mastora ve ark., 2003; Schoepf ve ark., 2004; Singanayagam ve ark., 2010).

Bazı çalışmalar (Ghaye ve ark., 2006; Wu ve ark., 2004) BTPA'da ölçülen sağ ventrikül sol ventrikül oranının 30 günlük mortalitede etkisini gösterse de önceki bazı çalışmalarla (Araoz ve ark., 2003; Collomb ve ark., 2003) da aksini göstermiştir. Bizim verilerimize göre de sağ ventrikül sol ventrikül oranının 0,9 veya 1 değerleri ve bunların üzerinde olması, sağ ventrikül sol ventrikül oranının sayısal değeri 30 günlük erken mortalite ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmemiştir.

Son dönemde yapılan bir çalışmada; ana pulmoner arter çapı ile hastaların yoğun bakım ünitesine yatışı arasında $p < 0,031$ değerinde anlamlı bir ilişki bulunmuş ve 30 günlük mortalite ile ana pulmoner arter çapının 29 mm üzerinde olması

ilişkilendirilmiştir (İbrahim ve ark., 2021). Çalışmamızda ana pulmoner arter çapı dilatasyonunun (> 29 mm) varlığı veya ana pulmoner arter çapı değerinin 30 günlük mortalite ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Azigos ven çapına bakıldığında 30 günlük mortalite ile ilişkilendiren çalışmalar (Ghaye ve ark., 2006; Ghuysen ve ark., 2005) olsa da mortaliteye herhangi bir etki etmemesi de diğer çalışmalarda dikkat çekmektedir (Bailis ve ark., 2021; Beenen ve ark., 2018, Cozzi ve ark., 2021). Çalışmamızda da azigos ven çapı dilatasyonu (≥ 10 mm) veya azigos ven çapı değeri mortalite gelişen ve gelişmeyen grup arasında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.

Cozzi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, koroner sinüs dilatasyonunun (> 9 mm) 30 gün içinde tüm nedenlere bağlı ölüm riskindeki artışla ilişkili olduğu gösterilmiş ve sağ ventrikül sol ventrikül oranıyla karşılaştırıldığında kalp döngüsündeki değişikliklerden, kasılma hareket artefaktlarından veya kalp hastalıklarından daha az etkileneceğinden mortaliteyi tahmin etmede ek fayda sağlayabileceği vurgulanmıştır (Cozzi ve ark., 2021). Ancak verilerimizde koroner sinüs çapının dilatasyonu (> 9 mm) veya koroner sinüs çapı değeri erken mortalite ile ilişkili bulunmamıştır.

Faghihi ve arkadaşlarının 2021'de yayınlanan çalışmalarında sağ ventrikül lateral duvar kalınlığı, klinik sonucu tahmin etmede yararlı olabilecek yeni bir BTPA bulgusu olarak sunulmuş ve hastane içi mortalite gelişen hastalarda, mortalite gelişmeyenlere göre 1,21 mm daha kalın olarak saptanmıştır (Faghihi ve ark., 2021). Çalışmamızda sağ ventrikül lateral duvar kalınlığı değerinde, mortalite gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.

BT pulmoner anjiyografide trombus hacmi ölçümünün akut PTE'li hastalarda yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öne süren birçok çalışma bulunmaktadır (Furlan ve ark., 2011; Nakada ve ark., 2010). PTE'de pulmoner damar içindeki trombusun konumu ve tıkanma derecesi dahil olmak üzere kantitatif hacimsel ölçümünün, hastanın trombus yükünü kalitatif ağırlık belirtmekten daha kesin ortaya koyabileceği düşünülmektedir. Trombus yükü değerlendirmesinde hesaplanması en kolay kabul edilen Qanadli skoru, PTE hastalarında trombus yükü için öne çıkan bir skarlama sistemi olup bu skor ile hastaların klinik sonuçları arasındaki ilişki hala tartışmalıdır

(Qanadli ve ark., 2001; Liu ve ark., 2020). Çalışmamızda daha önce de ifade edildiği üzere d-dimer düzeyleri ile trombüs yükü arasında aynı yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak önemli ilişki bulunmuştur. D-dimer seviyesi ile 30 günlük erken mortalite arasında ilişki tespit edilirken trombüs yükü ile 30 günlük erken mortalite arasında istatistiksel bir ilişki kaydedilmemiştir. Bir metaanaliz de çalışmamızı destekler nitelikte olup BT anjiyografide değerlendirilen embolilerin lokalizasyonu, akut PTE'li hastalarda risk sınıflandırması için yararlı görülmesine rağmen Qanadli skoruna göre obstrüksiyon indeksi ile prognoz arasında bir korelasyon gözlenmemiştir (Vedovati ve ark., 2013). Masif PTE tanısı, sistolik kan basıncı 90 mmHg'dan az olmasına bağlıdır ve hemodinamik olarak stabil olan bir hastada, bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografide görülen yapısal olarak büyük pulmoner tromboemboli masif PTE olarak kabul edilmeyip aynı risk veya mortaliteyi düşündürmemelidir (Girardi ve ark., 2020; Kuo, 2012). Öte yandan, Furlan ve arkadaşlarının bir çalışmasında önceden bozulmuş solunum rezervi olan hastalarla normal solunum rezervi olan hastalar arasında trombüs hacmi anlamlı farklılık göstermemiştir, kardiyorespiratuar rezervi bozulmuş hastalarda sağ kalp dilatasyonunun yeni trombüs yükü ile ilişkili olup olmadığı veya önceden var olan bir değişikliği temsil edip etmediğini ayırt etmenin zor olabileceği düşünülmüştür (Furlan ve ark. 2012).

Çalışmamızdaki radyolojik veriler literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu gözükmemektedir ve mortaliteyle istatistiksel olarak ilişkilendirilememiştir. Bunun nedeninin verilerimizin tek bir merkezde çekilen bilgisayarlı tomografiden elde edilen veriler olmayıp görüntü ve kesit kalınlıkları farklı cihazlardan edinilen ölçümlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Bununla birlikte, çalışmanın birkaç kısıtlılığı vardır. İlk olarak, çalışmamız retrospektif bir çalışmadır ve bu, kimi hastaların bazı klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerinin eksik olmasına neden olmuştur. Ayrıca sağ ventrikül disfonksiyon bulgularının, BTPA dışında bir yöntemle değerlendirilmesine olanak tanıyan ekokardiyografi yine çalışmamızın retropektif tasarımı nedeniyle uygulanamamıştır. Bunun yanında troponin gibi laboratuvar testlerinin seyrinin önemli olabileceği düşünülebilir, ancak çalışmamızda belirli bir zaman aralığından ziyade anlık

laboratuvar değerleri ile çalışılmıştır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise örneklem büyüklüğümüzün nispeten küçük olmasıdır.

Sonuç olarak, akut PTE hastalarında yaşının, sPESI skorunun, ESC mortalite riskinin yüksekliği; nabız yüksekliği; SaO₂ ve sistolik tansiyon düşüklüğü; d-dimer, BUN, CRP, RDW seviyesinin yüksekliği; GFR, albümin seviyesin düşüklüğü; BUN albümin, CRP albümin, nötrofil lenfosit oranlarının yüksekliği 30 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu faktörlere sahip hasta grubunun yakın takibinin, tedavi sonuçlarını olumlu etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Daha büyük bir çalışma popülasyonunda sPESI, ESC 2019 mortalite skorum sistemlerine d-dimer, BUN albümin oranı, NLR, GFR gibi parametreler eklenerek mortalite riskinin hesaplanması için yeni skorum sistemlerinin oluşturulabileceğini düşünmekteyiz.

Hastaların BTPA’da ölçülen azigos ven çapı ve azigos venin dilatasyonu, koroner sinüs çapı ve koroner sinüs dilatasyonu, ana pulmoner arter çapı ve ana pulmoner arterin dilatasyonu, sağ ventrikül sol ventrikül oranı, Qanadli skoru ile hesaplanmış trombüs yükü 30 günlük erken mortaliteyle ilişkili bulunmamıştır.

Çalışmamızda yer alan radyolojik verilerin hiçbiri hastaların 30 günlük erken mortalitesi ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak bu verilerin daha büyük çalışma popülasyonunda, aynı cihazda ve standart şekilde uygulanan BTPA ile değerlendirilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya İl Sağlık Müdürlüğü Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisi ve YBÜ yatışı verilen hastaların elektronik ve hastane arşiv dosyaları incelendiğinde, hastaların 30 günlük mortaliteleri göz önüne alınarak mortaliteye etki edecek çeşitli faktörler değerlendirilmiştir. Akut PTE, acil servis başvurularının önemli bir nedenidir ve özellikle tedavisiz olgularda mortalitesi yüksektir. Olgularda mortalite ile ilişkili olabilecek faktörlerin tanımlanması, bu olguların yakın takibine neden olarak tedavi sonuçlarını olumlu hale getirecektir.

Pulmoner tromboemboli gün geçtikçe daha çok anlaşılacak bir göğüs hastalıkları acilidir. Mortaliteyle ilişkili olabilecek veya göstergesi konumunda sayılabilecek parametrelerin ortaya konulması için gelecekte daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.



6. KAYNAKLAR

Agnelli, G., Prandoni, P., Becattini, C., Silingardi, M., Taliani, M. R., Miccio, M., & Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators*. (2003). Extended oral

anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Annals of internal medicine*, 139(1), 19-25.

Agnelli, G., Buller, H. R., Cohen, A., Curto, M., Gallus, A. S., Johnson, M., & Weitz, J. I. (2013). Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 368, 699-708.

Agnelli, G., Buller, H. R., Cohen, A., Curto, M., Gallus, A. S., Johnson, M., & Weitz, J. I. (2013). Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N engl j med*, 369, 799-808.

Áinle, F. N., Wong, A., Appleby, N., Byrne, B., Regan, C., Hassan, T., & O'Donnell, J. (2008). Efficacy and safety of once daily low molecular weight heparin (tinzaparin sodium) in high risk pregnancy. *Blood coagulation & fibrinolysis*, 19(7), 689-692.

Altabas, V., Pukec, L., Mlinarić, S., Pintarić, H., & Šikić, A. (2020). Stress hyperglycaemia indicates embolus size and localization in patients with acute pulmonary embolism. *International Journal of Endocrinology*, 2020.

Anderson, D. R., Kahn, S. R., Rodger, M. A., Kovacs, M. J., Morris, T., Hirsch, A., & Wells, P. S. (2007). Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *Jama*, 298(23), 2743-2753.

Andrew, M., David, M., Adams, M., Ali, K., Anderson, R., Barnard, D., ... & DeSai, D. (1994). Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE.

Araoz, P. A., Gotway, M. B., Trowbridge, R. L., Bailey, R. A., Auerbach, A. D., Reddy, G. P., & Higgins, C. B. (2003). Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Journal of thoracic imaging*, 18(4), 207-216.

Armstrong, L., Gleeson, F., Mackillop, L., Mutch, S., & Beale, A. (2017). Survey of UK imaging practice for the investigation of pulmonary embolism in pregnancy. *Clinical Radiology*, 72(8), 696-701.

Arseven, O. Bingöl, Z. Öngen, H. (2021). Chest Diseases Book Turkish Thoracic Society pulmonary thromboembolism diagnosis and treatment consensus report, 1-100.

Aujesky, D., Obrosky, D. S., Stone, R. A., Auble, T. E., Perrier, A., Cornuz, J., & Fine, M. J. (2005). Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 172(8), 1041-1046.

Aujesky, D., Roy, P. M., Guy, M., Cornuz, J., Sanchez, O., & Perrier, A. (2006). Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis*, 96(10), 478-482.

Aujesky, D., Perrier, A., Roy, P. M., Stone, R. A., Cornuz, J., Meyer, G., & Fine, M. J. (2007). Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Journal of internal medicine*, 261(6), 597-604.

Bach, A. G., Nansalmaa, B., Kranz, J., Taute, B. M., Wienke, A., Schramm, D., & Surov, A. (2015). CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *European journal of radiology*, 84(2), 332-337.

Bhandari, M., Hirsh, J., Weitz, J. I., Young, E., Venner, T. J., & Shaughnessy, S. G. (1998). The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro. *Thrombosis and haemostasis*, 80(09), 413-417.

Bailis, N., Lerche, M., Meyer, H. J., Wienke, A., & Surov, A. (2021). Contrast reflux into the inferior vena cava on computer tomographic pulmonary angiography is a predictor of 24-hour and 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Acta Radiologica*, 62(1), 34-41.

Bajaj, A., Rathor, P., Sehgal, V., Shetty, A., Kabak, B., & Hosur, S. (2015). Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: A meta-analysis. *Journal of Critical Care*, 30(5), 1151-e1.

- Bajaj, A., Saleeb, M., Rathor, P., Sehgal, V., Kabak, B., & Hosur, S. (2015). Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *Heart & Lung*, 44(4), 327-334.
- Bajc, M., Olsson, B., Palmer, J., & Jonson, B. (2008). Ventilation/perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *Journal of internal medicine*, 264(4), 379-387.
- Banerjee, T. P., & Mora, J. C. (2020). The management of pulmonary embolism. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 21(3), 139-146.
- Barco, S., Woerschling, A. L., Spyropoulos, A. C., Piovella, F., & Mahan, C. E. (2016). European Union-28: an annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis*, 115(04), 800-808.
- Barco, S., Ende-Verhaar, Y. M., Becattini, C., Jimenez, D., Lankeit, M., Huisman, M. V., & Klok, F. A. (2018). Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal*, 39(47), 4186-4195.
- Barco, S., Schmidtman, I., Ageno, W., Bauersachs, R. M., Becattini, C., Bernardi, E., & Lankeit, M. (2020). Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *European heart journal*, 41(4), 509-518.
- Barrios, D., Rosa-Salazar, V., Morillo, R., Nieto, R., Fernández, S., Zamorano, J. L., & Jiménez, D. (2017). Prognostic significance of right heart thrombi in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest*, 151(2), 409-416.
- Becattini, C., Vedovati, M. C., & Agnelli, G. (2007). Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*, 116(4), 427-433.
- Becattini, C., Agnelli, G., Salvi, A., Grifoni, S., Pancaldi, L. G., Enea, I., & TIPS Study Group. (2010). Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in

hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thrombosis research*, 125(3), e82-e86.

Becattini, C., Agnelli, G., Vedovati, M. C., Pruszczyk, P., Casazza, F., Grifoni, S., & Duranti, M. (2011). Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *European heart journal*, 32(13), 1657-1663.

Becattini, C., Lignani, A., Masotti, L., Forte, M. B., & Agnelli, G. (2012). D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 33, 48-57.

Becattini, C., Agnelli, G., Schenone, A., Eichinger, S., Bucherini, E., Silingardi, M., & Prandoni, P. (2012). Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 366(21), 1959-1967.

Becattini, C., Agnelli, G., Lankeit, M., Masotti, L., Pruszczyk, P., Casazza, F., ... & Konstantinides, S. (2016). Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *European Respiratory Journal*, 48(3), 780-786.

Becattini, C., Cohen, A. T., Agnelli, G., Howard, L., Castejón, B., Trujillo-Santos, J., & Jiménez, D. (2016). Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism based on presence or absence of lower extremity DVT: systematic review and meta-analysis. *Chest*, 149(1), 192-200.

Beenen, L. F., Bossuyt, P. M., Stoker, J., & Middeldorp, S. (2018). Prognostic value of cardiovascular parameters in computed tomography pulmonary angiography in patients with acute pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*, 52(1).

Beyer-Westendorf, J., Förster, K., Pannach, S., Ebertz, F., Gelbricht, V., Thieme, C., & Weiss, N. (2014). Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 124(6), 955-962.

Biss, T. T., Brandão, L. R., Kahr, W. H., Chan, A. K., & Williams, S. (2008). Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *British journal of haematology*, 142(5), 808-818.

Boscheri, A., Wunderlich, C., Langer, M., Schoen, S., Wiedemann, B., Stolte, D., & Strasser, R. H. (2010). Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *American heart journal*, 160(2), 294-300.

Boutitie, F., Pinede, L., Schulman, S., Agnelli, G., Raskob, G., Julian, J., & Kearon, C. (2011). Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *Bmj*, 342.

Bova, C., Greco, F., Misuraca, G., Serafini, O., Crocco, F., Greco, A., & Noto, A. (2003). Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *The American journal of emergency medicine*, 21(3), 180-183.

Bova, C., Sanchez, O., Prandoni, P., Lankeit, M., Konstantinides, S., Vanni, S., & Jiménez, D. (2014). Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*, 44(3), 694-703.

Brandjes, D. P., Heijboer, H., Büller, H. R., de Rijk, M., Jagt, H., & ten Cate, J. W. (1992). Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *New England Journal of Medicine*, 327(21), 1485-1489.

Brenner, D. J., & Hall, E. J. (2007). Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *New England journal of medicine*, 357(22), 2277-2284.

Buller, H. R., Davidson, B. L., Decousus, H., Gallus, A., Gent, M., Piovella, F., & Matisse Investigators*. (2004). Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 140(11), 867-873.

Buller, H. R., Prins, M. H., Lensing, A. W., Decousus, H., Jacobson, B. F., Minar, E., & Segers, A. (2012). Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*, 366(14), 1287-97.

Buller, H.R. Decousus, H. Grosso, M.A. (2013). Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism, *The New England journal of medicine*; 369: 1406–1415.

Burrowes, K. S., Clark, A. R., & Tawhai, M. H. (2011). Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulmonary circulation*, 1(3), 365-376.

Caraceni, P., Domenicali, M., Tovoli, A., Napoli, L., Ricci, C. S., Tufoni, M., & Bernardi, M. (2013). Clinical indications for the albumin use: still a controversial issue. *European journal of internal medicine*, 24(8), 721-728.

Carrier, M., Righini, M., Djurabi, R. K., Huisman, M. V., Perrier, A., Wells, P. S., & Le Gal, G. (2009). VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis*, 101(05), 886-892.

Carrier, M., Le Gal, G., Wells, P. S., & Rodger, M. A. (2010). Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Annals of internal medicine*, 152(9), 578-589.

Carrier, M., Righini, M., Wells, P. S., Perrier, A., Anderson, D. R., Rodger, M. A., ... & Le Gal, G. (2010). Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8(8), 1716-1722.

Carson, J. L., Kelley, M. A., Duff, A., Weg, J. G., Fulkerson, W. J., Palevsky, H. I., & Terrin, M. L. (1992). The clinical course of pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, 326(19), 1240-1245.

Casazza, F., Bongarzone, A., Centonze, F., & Morpurgo, M. (1997). Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*, 79(10), 1433-1435.

Casazza, F., Bongarzone, A., Capozzi, A., & Agostoni, O. (2005). Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *European Journal of Echocardiography*, 6(1), 11-14.

Ceriani, E., Combescure, C., Le Gal, G., Nendaz, M., Perneger, T., Bounameaux, H., & Righini, M. (2010). Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 8(5), 957-970.

Cetin, M., Zencir, C., Tasolar, H., Baysal, E., Balli, M., & Akturk, E. (2014). The association of serum albumin with coronary slow flow. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 126.

Chabloz, P., Reber, G., Boehlen, F., Hohlfeld, P., & De Moerloose, P. (2001). TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *British journal of haematology*, 115(1), 150-152.

Chan, W. S., Ray, J. G., Murray, S., Coady, G. E., Coates, G., & Ginsberg, J. S. (2002). Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Archives of internal medicine*, 162(10), 1170-1175.

Chopard, R., Serzian, G., Ecarnot, F., Humbert, S., Falvo, N., Morel-Aleton, M., & Meneveau, N. (2020). Outcomes and incremental prognostic value of renal dysfunction after acute pulmonary embolism. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, 12(1), 184.

Collomb, D., Paramelle, P. J., Calaque, O., Bosson, J. L., Vanzetto, G., Barnoud, D., & Ferretti, G. (2003). Severity assessment of acute pulmonary embolism: evaluation using helical CT. *European Radiology*, 13, 1508-1514.

Contractor, S., Maldjian, P. D., Sharma, V. K., & Gor, D. M. (2002). Role of helical CT in detecting right ventricular dysfunction secondary to acute pulmonary embolism. *Journal of computer assisted tomography*, 26(4), 587-591.

Cossette, B., Pelletier, M. È., Carrier, N., Turgeon, M., Leclair, C., Charron, P., & Farand, P. (2010). Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular weight heparin: A cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Annals of Pharmacotherapy*, 44(6), 994-1002.

Cote, B., Jiménez, D., Planquette, B., Roche, A., Marey, J., Pastré, J., & Sanchez, O. (2017). Prognostic value of right ventricular dilatation in patients with low-risk pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*, 50(6).

Coutance, G., Cauderlier, E., Ehtisham, J., Hamon, M., & Hamon, M. (2011). The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Critical care*, 15, 1-10.

Couturaud, F., Sanchez, O., Pernod, G., Mismetti, P., Jegou, P., Duhamel, E., & PADIS-PE Investigators. (2015). Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial. *Jama*, 314(1), 31-40.

Cozzi, D., Moroni, C., Cavigli, E., Bindi, A., Caviglioli, C., Nazerian, P., & Bartolucci, M. (2021). Prognostic value of CT pulmonary angiography parameters in acute pulmonary embolism. *La radiologia medica*, 126(8), 1030-1036.

Cuker, A., Burnett, A., Triller, D., Crowther, M., Ansell, J., Van Cott, E. M., & Kaatz, S. (2019). Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the anticoagulation forum. *American journal of hematology*, 94(6), 697-709.

Dalla-Volta, S., Palla, A., Santolicandro, A., Giuntini, C., Pengo, V., Visioli, O., & Visani, L. (1992). PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *Journal of the American College of Cardiology*, 20(3), 520-526.

Daniels, L. B., Parker, J. A., Patel, S. R., Grodstein, F., & Goldhaber, S. Z. (1997). Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*, 80(2), 184-188.

de Bastos, M., Stegeman, B. H., Rosendaal, F. R., Vlieg, A. V. H., Helmerhorst, F. M., Stijnen, T., & Dekkers, O. M. (2014). Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).

Deitcher, S. R., Kessler, C. M., Merli, G., Rigas, J. R., Lyons, R. M., & Fareed, J. (2006). Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*, 12(4), 389-396.

Dellas, C., Puls, M., Lankeit, M., Schäfer, K., Cuny, M., Berner, M., & Konstantinides, S. (2010). Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(19), 2150-2157.

Dellas, C., Lobo, J. L., Rivas, A., Ballaz, A., Portillo, A. K., Nieto, R., & Jiménez, D. (2018). Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters, H-FABP and multidetector CT. *International journal of cardiology*, 265, 223-228.

Di Nisio, M. A. R. C. E. L. L. O., Sohne, M., Kamphuisen, P. W., & Buller, H. R. (2005). D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(6), 1239-1242.

Díaz, J. M., Boietti, B. R., Vazquez, F. J., Waisman, G. D., Giunta, D. H., Rojas, L. P., & Posadas-Martínez, M. L. (2019). Mean platelet volume as a prognostic factor for venous thromboembolic disease. *Rev. méd. Chile*, 145-152.

Diffin, D. C., Leyendecker, J. R., Johnson, S. P., Zucker, R. J., & Grebe, P. J. (1998). Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR. American journal of roentgenology*, 171(4), 1085-1089.

Dijk, F. N., Curtin, J., Lord, D., & Fitzgerald, D. A. (2012). Pulmonary embolism in children. *Paediatric respiratory reviews*, 13(2), 112-122.

Donzé, J., Le Gal, G., Fine, M. J., Roy, P. M., Sanchez, O., Verschuren, F., & Aujesky, D. (2008). Prospective validation of the pulmonary embolism severity index. *Thrombosis and haemostasis*, 100(05), 943-948.

Douma, R. A., Mos, I. C., Erkens, P. M., Nizet, T. A., Durian, M. F., Hovens, M. M., & Prometheus Study Group*. (2011). Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Annals of internal medicine*, 154(11), 709-718.

Doyen, D., Castellani, M., Moceri, P., Chiche, O., Lazdunski, R., Bertora, D., & Ferrari, E. (2014). Patent foramen ovale and stroke in intermediate-risk pulmonary embolism. *Chest*, 146(4), 967-973.

Dronkers, C. E. A., Van Der Hulle, T., Le Gal, G., Kyrle, P. A., Huisman, M. V., Cannegieter, S. C., & on Predictive, S. (2017). Towards a tailored diagnostic standard for future diagnostic studies in pulmonary embolism: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 15(5), 1040-1043.

Eagleton, M. J., Henke, P. K., Luke, C. E., Hawley, A. E., Bedi, A., Knipp, B. S., ... & Greenfield, L. J. (2002). Inflammation and intimal hyperplasia associated with experimental pulmonary embolism. *Journal of vascular surgery*, 36(3), 581-588.

Elias, A., Mallett, S., Daoud-Elias, M., Poggi, J. N., & Clarke, M. (2016). Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 6(4), e010324.

Elliott, C. G., Goldhaber, S. Z., Visani, L., & DeRosa, M. (2000). Chest radiographs in acute pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest*, 118(1), 33-38.

Ercan, Ş., Özkan, S., Yücel, N., & Orçun, A. (2015). Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 28(8), 983-987.

Erkens, P. M., & Prins, M. H. (2010). Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9).

Ertem, A. G., Yayla, C., Acar, B., Kirbas, O., Unal, S., Uzel Sener, M., & Topaloglu, S. (2018). Relation between lymphocyte to monocyte ratio and short-term mortality in patients with acute pulmonary embolism. *The clinical respiratory journal*, 12(2), 580-586.

Faghihi Langroudi, T., Shabestari, A. A., Hekmati, S., & Pourghorban, R. (2021). Association between pulmonary arterial obstruction index and right lateral ventricular wall thickness with in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Emergency Radiology*, 28, 327-331.

Fang, J., & Xu, B. (2021). Blood urea nitrogen to serum albumin ratio independently predicts mortality in critically ill patients with acute pulmonary embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 27, 10760296211010241.

Ferrari, E., Benhamou, M., Berthier, F., & Baudouy, M. (2005). Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest*, 127(3), 1051-1053.

Folsom, A. R., Lutsey, P. L., Heckbert, S. R., & Cushman, M. (2010). Serum albumin and risk of venous thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis*, 104(07), 100-104.

Forfia, P. R., Mathai, S. C., Fisher, M. R., Houston-Harris, T., Hemnes, A. R., Champion, H. C., & Hassoun, P. M. (2008). Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 177(12), 1364-1369.

Fox, E. A., & Kahn, S. R. (2005). The relationship between inflammation and venous thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*, 94(08), 362-365.

Francalanci, I., Comeglio, P., Liotta, A. A., Cellai, A. P., Fedi, S., Parretti, E., & Abbate, R. (1995). D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thrombosis research*, 78(5), 399-405.

Francis, C. W., Kessler, C. M., Goldhaber, S. Z., Kovacs, M. J., Monreal, M., Huisman, M. V., & Kakkar, A. K. (2015). Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13(6), 1028-1035.

Furlan, A., Aghayev, A., Chang, C. C. H., Patil, A., Jeon, K. N., Park, B., & Bae, K. T. (2012). Short-term mortality in acute pulmonary embolism: clot burden and signs of right heart dysfunction at CT pulmonary angiography. *Radiology*, 265(1), 283-293.

Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M. A., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., Zompatori, M., & ESC Scientific Document Group (2016). 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): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*, 37(1), 67–119.

Garcia-Sanz MT, Pena-Alvarez C, González-Barcala FJ. Trombo-embolismo pulmonar: necesitamos sospecha clínica [Pulmonary thromboembolism: clinical suspicion required]. *An Sist Sanit Navar*. 2012;35(1):115-120.

Garcia, D. A., Crowther, M., & Moreira, M. E. (2018). Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate.

Geibel, A., Zehender, M., Kasper, W., Olschewski, M., Klima, C., & Konstantinides, S. V. (2005). Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *European respiratory journal*, 25(5), 843-848.

Ghanima, W., Abdelnoor, M., Holmen, L. O., Nielssen, B. E., Ross, S., & Sandset, P. M. (2007). D-dimer level is associated with the extent of pulmonary embolism. *Thrombosis research*, 120(2), 281-288.

Geissenberger F, Schwarz F, Probst M, et al. D-dimer predicts disease severity but not longterm prognosis in acute pulmonary embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2019; 25: 107602961986349.

Ghaye, B., Szapiro, D., Mastora, I., Delannoy, V., Duhamel, A., Remy, J., & Remy-Jardin, M. (2001). Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis?. *Radiology*, 219(3), 629-636.

Ghaye, B., Ghuysen, A., Willems, V., Lambermont, B., Gerard, P., D'Orio, V., & Dondelinger, R. F. (2006). Severe pulmonary embolism: pulmonary artery clot load scores and cardiovascular parameters as predictors of mortality. *Radiology*, 239(3), 884-891.

Ghignone, M., Girling, L., & Prewitt, R. M. (1984). Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology*, 60(2), 132-135.

Ghuysen, A., Ghaye, B., Willems, V., Lambermont, B., Gerard, P., Dondelinger, R. F., & D'Orio, V. (2005). Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax*, 60(11), 956-961.

Girardi, A. M., Bettiol, R. S., Garcia, T. S., Ribeiro, G. L., Rodrigues, É. M., Gazzana, M. B., & Rech, T. H. (2020). Wells and Geneva scores are not reliable predictors of pulmonary embolism in critically ill patients: a retrospective study. *Journal of intensive care medicine*, 35(10), 1112-1117.

Glaser, J. E., Chamorthy, M., Haramati, L. B., Esses, D., & Freeman, L. M. (2011). Successful and safe implementation of a trinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy. *Journal of Nuclear Medicine*, 52(10), 1508-1512.

Goldhaber, S. Z., Come, P. C., Lee, R. T., Braunwald, E., Parker, J. A., Haire, W. D., & McDonough, T. J. (1993). Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *The Lancet*, 341(8844), 507-511.

Goldhaber, S. Z., Visani, L., & De Rosa, M. (1999). Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *The Lancet*, 353(9162), 1386-1389.

Goldhaber, S. Z. (2002). Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Annals of internal medicine*, 136(9), 691-700.

Goldhaber, S. Z. (2003). Cardiac biomarkers in pulmonary embolism. *Chest*, 123(6), 1782-1784.

Goliszek, S., Wiśniewska, M., Kurnicka, K., Lichodziejewska, B., Ciurzyński, M., Kostrubiec, M., ... & Pruszczyk, P. (2014). Patent foramen ovale increases the risk of acute ischemic stroke in patients with acute pulmonary embolism leading to right ventricular dysfunction. *Thrombosis Research*, 134(5), 1052-1056.

Gottschalk, A., Sostman, H. D., Coleman, R. E., Juni, J. E., Thrall, J., McKusick, K. A., & Alavi, A. (1993). Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *Journal of Nuclear Medicine*, 34(7), 1119-1126.

Green, R. M., Meyer, T. J., Dunn, M., & Glassroth, J. (1992). Pulmonary embolism in younger adults. *Chest*, 101(6), 1507-1511.

Green, E. M., & Givertz, M. M. (2012). Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Current heart failure reports*, 9, 228-235.

Grifoni, S., Olivotto, I., Cecchini, P., Pieralli, F., Camaiti, A., Santoro, G., & Berni, G. (2000). Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*, 101(24), 2817-2822.

Guérin, L., Couturaud, F., Parent, F., Revel, M. P., Gillaizeau, F., Planquette, B., & Sanchez, O. (2014). Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis*, 112(09), 598-605.

Haley, H., & Ploth, D. W. (2010). Dyshomeostasis of serum sodium concentration in congestive heart failure. *The American journal of the medical sciences*, 340(1), 42-47.

Harjola, V. P., Mebazaa, A., Čelutkienė, J., Bettex, D., Bueno, H., Chioncel, O., & Konstantinides, S. (2016). 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. *European journal of heart failure*, 18(3), 226-241.

Heit, J. A. (2015). Epidemiology of venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology*, 12(8), 464-474.

Helmert, S., Marten, S., Mizera, H., Reitter, A., Sahin, K., Tittl, L., & Beyer-Westendorf, J. (2017). Effectiveness and safety of apixaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation: results from the Dresden NOAC Registry. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 44, 169-178.

Henzler, T., Roeger, S., Meyer, M., Schoepf, U. J., Nance, J. W., Haghi, D., & Fink, C. (2012). Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *European Respiratory Journal*, 39(4), 919-926.

Hermanides, J., Cohn, D. M., Devries, J. H., Kamphuisen, P. W., Huijgen, R., Meijers, J. C. M., & Büller, H. R. (2009). Venous thrombosis is associated with hyperglycemia at diagnosis: a case-control study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(6), 945-949.

Hillege, H. L., Nitsch, D., Pfeffer, M. A., Swedberg, K., McMurray, J. J., Yusuf, S., & van Veldhuisen, D. J. (2006). Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*, 113(5), 671-678.

Hoskin, S., Chow, V., Kritharides, L., & Ng, A. C. C. (2020). Incidence and impact of hypoalbuminaemia on outcomes following acute pulmonary embolism. *Heart, Lung and Circulation*, 29(2), 280-287.

Hull, R. D., Hirsh, J., Carter, C. J., Jay, R. M., Dodd, P. E., Ockelford, P. A., & RASKOB, G. E. (1983). Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and

venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Annals of internal Medicine*, 98(6), 891-899.

Hull, R. D., Raskob, G. E., Hirsh, J., Jay, R. M., Leclerc, J. R., Geerts, W. H., & Gent, M. (1986). Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *New England Journal of Medicine*, 315(18), 1109-1114.

Hull, R. D., Raskob, G. E., Rosenbloom, D., Panju, A. A., Brill-Edwards, P., Ginsberg, J. S., & Green, D. (1990). Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *New England Journal of Medicine*, 322(18), 1260-1264.

Hull, R. D., Pineo, G. F., Brant, R. F., Mah, A. F., Burke, N., Dear, R., & LITE Trial Investigators. (2006). Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *The American journal of medicine*, 119(12), 1062-1072.

Ibrahim, H., & El-Maadawy, S. M. (2021). Role of multidetector CT in predicting patient outcome in cases of pulmonary embolism: correlation between imaging findings, ICU admissions and mortality rate. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 52(1), 1-8.

Idicula, T. T., Waje-Andreassen, U., Brogger, J., Naess, H., & Thomassen, L. (2009). Serum albumin in ischemic stroke patients: the higher the better. *Cerebrovascular diseases*, 28(1), 13-17.

Jaff, M. R. (2011). American Heart Association Council on Cardiopulmonary CCP, Resuscitation, American Heart Association Council on Peripheral Vascular D, American Heart Association Council on Arteriosclerosis T, Vascular B. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 123, 1788-1830.

Hutterer, G. C., Sobolev, N., Ehrlich, G. C., Gutschi, T., Stojakovic, T., Mannweiler, S., & Dalpiaz, O. (2015). Pretreatment lymphocyte–monocyte ratio as a potential prognostic factor in a cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Journal of clinical pathology*, 68(5), 351-355.

Ibbotson, S. H., Catto, A., Davies, A., & Grant, P. J. (1995). The effect of insulin-induced hypoglycaemia on factor VIII: C concentrations and thrombin activity in subjects with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Thrombosis and haemostasis*, 73(02), 243-246.

Jeebun, V., Doe, S. J., Singh, L., Worthy, S. A., & Forrest, I. A. (2010). Are clinical parameters and biomarkers predictive of severity of acute pulmonary emboli on CTPA?. *QJM: An International Journal of Medicine*, 103(2), 91-97.

Jenab, Y., Haji-Zeinali, A. M., Alemzadeh-Ansari, M. J., Shirani, S., Salarifar, M., Alidoosti, M., & Jalali, A. (2020). Does Baseline BUN Have an Additive Effect on the Prediction of Mortality in Patients with Acute Pulmonary Embolism?. *The Journal of Tehran University Heart Center*, 15(2), 57. Jia Z, Wu A, Tam M, et al. Caval penetration by inferior vena cava filters: a systematic literature review of clinical significance and management. *Circulation* 2015; 132: 944-952.

Jimenez, D., Yusen, R. D., Otero, R., Uresandi, F., Nauffal, D., Laserna, E., & Diaz, G. (2007). Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest*, 132(1), 24-30.

Jimenez, D., Aujesky, D., Diaz, G., Monreal, M., Otero, R., Marti, D., & Yusen, R. D. (2010). Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 181(9), 983-991.

Jimenez, D., Aujesky, D., Moores, L., Gómez, V., Lobo, J. L., Uresandi, F., & RIETE investigators. (2010). Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Archives of internal medicine*, 170(15), 1383-1389.

Jiménez, D., de Miguel-Díez, J., Guijarro, R., Trujillo-Santos, J., Otero, R., Barba, R., & RIETE investigators. (2016). Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(2), 162-170.

Jimenez, D., Bikdeli, B., Barrios, D., Morillo, R., Nieto, R., Guerassimova, I., & Monreal, M. (2018). Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*, 51(5).

Joy, N. G., Tate, D. B., Younk, L. M., & Davis, S. N. (2015). Effects of acute and antecedent hypoglycemia on endothelial function and markers of atherothrombotic balance in healthy humans. *Diabetes*, 64(7), 2571-2580.

Kaatz, S., Kouides, P. A., Garcia, D. A., Spyropoulos, A. C., Crowther, M., Douketis, J. D., ... & Ansell, J. (2012). Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *American journal of hematology*, 87(S1), S141-S145.

Kaeberich, A., Seeber, V., Jiménez, D., Kostrubiec, M., Dellas, C., Hasenfuß, G., & Lankeit, M. (2015). Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*, 45(5), 1323-1331.

Kahn, S. R., Akaberi, A., Granton, J. T., Anderson, D. R., Wells, P. S., Rodger, M. A., & Hirsch, A. M. (2017). Quality of life, dyspnea, and functional exercise capacity following a first episode of pulmonary embolism: results of the ELOPE cohort study. *The American journal of medicine*, 130(8), 990-e9.

Kakkos, S. K., Kirkilesis, G. I., & Tsolakis, I. A. (2014). Editor's Choice—efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 48(5), 565-575.

Kang, D. K., Thilo, C., Schoepf, U. J., Barraza, J. M., Nance, J. W., Bastarrika, G., & Goldhaber, S. Z. (2011). CT signs of right ventricular dysfunction: prognostic role in acute pulmonary embolism. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 4(8), 841-849.

Karataş, M. B., İpek, G., Onuk, T., Güngör, B., Durmuş, G., Çanga, Y., & Bolca, O. (2016). Assessment of prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. *Acta Cardiologica Sinica*, 32(3), 313.

Kearon, C., Ginsberg, J. S., & Hirsh, J. (1998). The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Annals of internal medicine*, 129(12), 1044-1049.

Kearon, C., Akl, E. A., Comerota, A. J., Prandoni, P., Bounameaux, H., Goldhaber, S. Z., & Kahn, S. R. (2012). Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141(2), e419S-e496S.

Keller, K., Beule, J., Balzer, J. O., & Dippold, W. (2017). Renal function as a cofactor for risk stratification and short-term outcome in acute pulmonary embolism. *Experimental gerontology*, 100, 11-16.

Keller, K., Beule, J., Balzer, J. O., & Dippold, W. (2018). D-Dimer and thrombus burden in acute pulmonary embolism. *The American journal of emergency medicine*, 36(9), 1613-1618.

Keller, K., Hobohm, L., Ebner, M., Kresoja, K. P., Münzel, T., Konstantinides, S. V., & Lankeit, M. (2020). Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *European heart journal*, 41(4), 522-529.

Kline, J. A., Webb, W. B., Jones, A. E., & Hernandez-Nino, J. (2004). Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Annals of emergency medicine*, 44(5), 490-502.

Kline, J. A., Nordenholz, K. E., Courtney, D. M., Kabrhel, C., Jones, A. E., Rondina, M. T., & Hernandez, J. (2014). Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 12(4), 459-468.

Klok, F. A., Mos, I. C., & Huisman, M. V. (2008). Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 178(4), 425-430.

Klok, F. A., Mos, I. C., Nijkeuter, M., Righini, M., Perrier, A., Le Gal, G., & Huisman, M. V. (2008). Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Archives of internal medicine*, 168(19), 2131-2136.

Kniffin, W. D., Baron, J. A., Barrett, J., Birkmeyer, J. D., & Anderson, F. A. (1994). The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Archives of internal medicine*, 154(8), 861-866.

Koć, M., Kostrubiec, M., Elikowski, W., Meneveau, N., Lankeit, M., Grifoni, S., & Pruszczyk, P. (2016). Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *European Respiratory Journal*, 47(3), 869-875.

Kohn, C. G., Mearns, E. S., Parker, M. W., Hernandez, A. V., & Coleman, C. I. (2015). Prognostic accuracy of clinical prediction rules for early post-pulmonary embolism all-cause mortality: a bivariate meta-analysis. *Chest*, 147(4), 1043-1062.

Konstantinides, S., Geibel, A., Kasper, W., Olschewski, M., Blümel, L., & Just, H. (1998). Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation*, 97(19), 1946-1951.

Konstantinides, S., & Goldhaber, S. Z. (2012). Pulmonary embolism: risk assessment and management. *European heart journal*, 33(24), 3014-3022.

Konstantinides, S. V., Torbicki, A., Agnelli, G., Danchin, N., Fitzmaurice, D., & Spyropoulos, A. C. (2014). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *European heart journal*, 35(43), 3033-3080.

Konstantinides, S. V., Vicaut, E., Danays, T., Becattini, C., Bertolotti, L., Beyer-Westendorf, J., & Meyer, G. (2017). Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(12), 1536-1544.

Konstantinides, S. V., Meyer, G., Becattini, C., Bueno, H., Geersing, G. J., Harjola, V. P., & Meneveau, N. (2020). ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*, 41(4), 543-603.

Kostrubiec, M., Łabyk, A., Pedowska-Włoszek, J., Dzikowska-Diduch, O., Wojciechowski, A., Garlińska, M., & Pruszczyk, P. (2012). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart*, 98(16), 1221-1228.

Kostrubiec, M., Pływaczewska, M., Jiménez, D., Lankeit, M., Ciurzynski, M., Konstantinides, S., & Pruszczyk, P. (2019). The prognostic value of renal function in acute pulmonary embolism—a multi-centre cohort study. *Thrombosis and haemostasis*, 119(01), 140-148.

Kruij, M. J., Slob, M. J., Schijen, J. H., van der Heul, C., & Büller, H. R. (2002). Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Archives of Internal Medicine*, 162(14), 1631-1635.

Ku, G. H., White, R. H., Chew, H. K., Harvey, D. J., Zhou, H., & Wun, T. (2009). Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and

effect on survival. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 113(17), 3911-3917.

Kuo, W. T. (2012). Endovascular therapy for acute pulmonary embolism. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 23(2), 167-179.

Kurnicka, K., Lichodziejewska, B., Goliszek, S., Dzikowska-Diduch, O., Zdończyk, O., Kozłowska, M., ... & Pruszczyk, P. (2016). Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(9), 907-913.

Kurzyna, M., Torbicki, A., Pruszczyk, P., Burakowska, B., Fijałkowska, A., Kober, J., & Wawrzyńska, L. (2002). Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*, 90(5), 507-511.

Kyrle, P. A., Minar, E., Bialonczyk, C., Hirschl, M., Weltermann, A., & Eichinger, S. (2004). The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *New England Journal of Medicine*, 350(25), 2558-2563.

Lacroix, G., Pons, F., D'Aranda, E., Legodec, J., Romanat, P. E., & Goutorbe, P. (2012). High-flow oxygen, a therapeutic bridge while awaiting thrombolysis in pulmonary embolism?. *The American Journal of Emergency Medicine*, 31(2), 463-e1.

Lankeit, M., Kempf, T., Dellas, C., Cuny, M., Tapken, H., Peter, T., ... & Wollert, K. C. (2008). Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 177(9), 1018-1025.

Lankeit, M., Friesen, D., Aschoff, J., Dellas, C., Hasenfuß, G., Katus, H., ... & Giannitsis, E. (2010). Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *European heart journal*, 31(15), 1836-1844.

Lankhaar, J. W., Westerhof, N., Faes, T. J., Marques, K. M., Marcus, J. T., Postmus, P. E., & Vonk-Noordegraaf, A. (2006). Quantification of right ventricular afterload in

patients with and without pulmonary hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 291(4), H1731-H1737.

Le Gal, G., Righini, M., Roy, P. M., Sanchez, O., Aujesky, D., Bounameaux, H., & Perrier, A. (2006). Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Annals of internal medicine*, 144(3), 165-171.

Le Gal, G., Righini, M., Sanchez, O., Roy, P. M., Baba-Ahmed, M., Perrier, A., & Bounameaux, H. (2006). A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thrombosis and haemostasis*, 95(06), 963-966.

Lemkes, B. A., Hermanides, J., DeVries, J. H., Holleman, F., Meijers, J. C., & Hoekstra, J. B. (2010). Hyperglycemia: a prothrombotic factor?. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8(8), 1663-1669.

Levi, M., van der Poll, T., & Büller, H. R. (2004). Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*, 109(22), 2698-2704.

Lim, K. E., Chan, C. Y., Chu, P. H., Hsu, Y. Y., & Hsu, W. C. (2005). Right ventricular dysfunction secondary to acute massive pulmonary embolism detected by helical computed tomography pulmonary angiography. *Clinical imaging*, 29(1), 16-21.

Lin, G. M., Li, Y. H., Chu, K. M., & Han, C. L. (2011). Hyponatremia may reflect malnutrition in patients with acute pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 183(6), 827-828.

Ling, I. T., Naqvi, H. A., Siew, T. K., Loh, N. K., & Ryan, G. F. (2012). SPECT ventilation perfusion scanning with the addition of low-dose CT for the investigation of suspected pulmonary embolism. *Internal medicine journal*, 42(11), 1257-1261.

Linkins, L. A., Choi, P. T., & Douketis, J. D. (2003). Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 139(11), 893-900.

Lipinska, A., Ledakowicz-Polak, A., Krauza, G., Przybylak, K., & Zielinska, M. (2018). Complex calculation or quick glance? Mean platelet volume—new predictive marker for pulmonary embolism. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2221-2228.

Liu, W., Liu, M., Guo, X., Zhang, P., Zhang, L., Zhang, R., & Xie, S. (2020). Evaluation of acute pulmonary embolism and clot burden on CTPA with deep learning. *European radiology*, 30, 3567-3575.

Lobo, J. L., Zorrilla, V., Aizpuru, F., Grau, E., Jiménez, D., Palareti, G., & Riete Investigators. (2009). D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(11), 1795-1801.

Lobo, J. L., Holley, A., Tapson, V., Moores, L., Oribe, M., Barrón, M., & Jiménez, D. (2014). Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12(7), 1020-1027.

Ma, Y., Mao, Y., He, X., Sun, Y., Huang, S., & Qiu, J. (2016). The values of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting 30 day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *BMC cardiovascular disorders*, 16(1), 1-6.

Mahmoudpour, S. H., Barco, S., Planquette, B., Sanchez, O., Konstantinides, S. V., & Meyer, G. (2019). Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal*, 40(11), 902-910.

Mandala, M., Falanga, A., & Roila, F. (2011). Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology*, 22, vi85-vi92.

Manier, G., & Castaing, Y. (1992). Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *American Review of Respiratory Disease*, 145: 130–136.

Marcus, J. T., Gan, C. T. J., Zwanenburg, J. J., Boonstra, A., Allaart, C. P., Götte, M. J., & Vonk-Noordegraaf, A. (2008). Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(7), 750-757.

Marti, C., John, G., Konstantinides, S., Combescure, C., Sanchez, O., Lankeit, M., & Perrier, A. (2015). Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal*, 36(10), 605-614.

Martillotti, G., Boehlen, F., Robert-Ebadi, H., Jastrow, N., Righini, M., & Blondon, M. (2017). Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15(10), 1942-1950.

Mastora, I., Remy-Jardin, M., Masson, P., Galland, E., Delannoy, V., Bauchart, J. J., & Remy, J. (2003). Severity of acute pulmonary embolism: evaluation of a new spiral CT angiographic score in correlation with echocardiographic data. *European radiology*, 13, 29-35.

Matisse Investigators. (2003). Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, 349(18), 1695-1702.

Mauritz, G. J., Marcus, J. T., Westerhof, N., Postmus, P. E., & Vonk-Noordegraaf, A. (2011). Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart*, 97(6), 473-478.

Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J* 2018; 39: 4208–4218.

McIntyre, K. M., & Sasahara, A. A. (1971). The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *The American journal of cardiology*, 28(3), 288-294.

Meinel, F. G., Nance Jr, J. W., Schoepf, U. J., Hoffmann, V. S., Thierfelder, K. M., Costello, P., & Bamberg, F. (2015). Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *The American journal of medicine*, 128(7), 747-759.

Mercat, A., Diehl, J. L., Meyer, G., Teboul, J. L., & Sors, H. (1999). Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Critical care medicine*, 27(3), 540-544.

Merli, G., Spiro, T. E., Olsson, C. G., Abildgaard, U., Davidson, B. L., Eldor, A., & Zawilska, K. (2001). Enoxaparin Clinical Trial Group: Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med*, 134(3), 191-202.

Messika, J., Goutorbe, P., Hajage, D., & Ricard, J. D. (2017). Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *European Journal of Emergency Medicine*, 24(3), 230-232.

Meyer, G., Marjanovic, Z., Valcke, J., Lorcerie, B., Gruel, Y., Solal-Celigny, P., & Farge, D. (2002). Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Archives of internal medicine*, 162(15), 1729-1735.

Meyer, G., Vicaut, E., Danays, T., Agnelli, G., Becattini, C., Beyer-Westendorf, J., & Konstantinides, S. V. (2014). Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N engl j med*, 370, 1402-1411.

Meziani, F., Kremer, H., Tesse, A., Baron-Menguy, C., Mathien, C., Mostefai, H. A., & Andriantsitohaina, R. (2007). Human serum albumin improves arterial dysfunction during early resuscitation in mouse endotoxic model via reduced oxidative and nitrosative stresses. *The American journal of pathology*, 171(6), 1753-1761.

Miniati, M., Prediletto, R., Formichi, B., Marini, C., Di Ricco, G., Tonelli, L., & Pistolesi, M. (1999). Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 159(3), 864-871.

Miron, M. J., Perrier, A., Bounameaux, H., De Moerloose, P., Slosman, D. O., Didier, D., & Junod, A. (1999). Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *European Respiratory Journal*, 13(6), 1365-1370.

Morris, T. A. (2010). New synthetic antithrombotic agents for venous thromboembolism: pentasaccharides, direct thrombin inhibitors, direct Xa inhibitors. *Clinics in chest medicine*, 31(4), 707-718.

Moser, K. M. (1990). Venous Thromboembolism'. *Am Rev Respir Dis*, 141, 235-249.

Murphy, N., Broadhurst, D. I., Khashan, A. S., Gilligan, O., Kenny, L. C., & O'Donoghue, K. (2015). Gestation-specific D-dimer reference ranges: a cross-sectional study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 122(3), 395-400.

Nendaz, M. R., Bandelier, P., Aujesky, D., Cornuz, J., Roy, P. M., Bounameaux, H., & Perrier, A. (2004). Validation of a risk score identifying patients with acute pulmonary embolism, who are at low risk of clinical adverse outcome. *Thrombosis and haemostasis*, 91(06), 1232-1236.

Ng AC, Chow V, Yong AS, Chung T, Kritharides L. Fluctuation of serum sodium and its impact on short and long-term mortality following acute pulmonary embolism. *PLoS One*. 2013;8(4):e61966. Published 2013 Apr 19.

Nicholson, J. P., Wolmarans, M. R., & Park, G. R. (2000). The role of albumin in critical illness. *British journal of anaesthesia*, 85(4), 599-610.

Omar, H. R., Mirsaeidi, M., Rashad, R., Hassaballa, H., Enten, G., Helal, E., & Camporesi, E. M. (2020). Association of serum albumin and severity of pulmonary embolism. *Medicina*, 56(1), 26.

Ozsu, S., Karaman, K., Mentese, A., Ozsu, A., Karahan, S. C., Durmus, I., & Ozlu, T. (2010). Combined risk stratification with computerized tomography/echocardiography and biomarkers in patients with normotensive pulmonary embolism. *Thrombosis research*, 126(6), 486-492.

Ozsu, S., Abul, Y., Gunaydin, S., Orem, A., & Ozlu, T. (2014). Prognostic value of red cell distribution width in patients with pulmonary embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 20(4), 365-370.

Özcan, S., Dönmez, E., Tuğrul, S. Y., Şahin, İ., İnce, O., Ziyrek, M., & Okuyan, E. (2022). The Prognostic Value of C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Acute Pulmonary Embolism. *Revista de investigación clínica*, 74(2), 97-103.

Pacheco, L. D., Saade, G., Hankins, G. D., Clark, S. L., & Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). (2016). Amniotic fluid embolism: diagnosis and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(2), B16-B24.

Patel, S., Kazerooni, E. A., & Cascade, P. N. (2003). Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology*, 227(2), 455-460.

Pepys, M. B., & Baltz, M. L. (1983). Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Advances in immunology*, 34, 141-212.

Perkins, G. D., Olasveengen, T. M., Maconochie, I., Soar, J., Wyllie, J., Greif, R., & European Resuscitation Council. (2018). European resuscitation council guidelines for resuscitation: 2017 update. *Resuscitation*, 123, 43-50.

Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;128(3):243-245.

Perrier, A., Miron, M. J., Desmarais, S., de Moerloose, P., Slosman, D., Didier, D., & Bounameaux, H. (2000). Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: is it a valid option in patients with normal results of lower-limb

venous compression ultrasonography?. Archives of internal medicine, 160(4), 512-516.

Perrier, A., Roy, P. M., Aujesky, D., Chagnon, I., Howarth, N., Gourdier, A. L., & Bounameaux, H. (2004). Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. The American journal of medicine, 116(5), 291-299.

Perrier, A., Roy, P. M., Sanchez, O., Le Gal, G., Meyer, G., Gourdier, A. L., & Bounameaux, H. (2005). Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. New England Journal of Medicine, 352(17), 1760-1768.

PIOPED Investigators. (1990). Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). Jama, 263(20), 2753-2759.

Piazza, G., Goldhaber, S. Z., Lessard, D. M., Goldberg, R. J., Emery, C., & Spencer, F. A. (2011). Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis. Thrombosis and haemostasis, 106(12), 1095-1102.

Pierre-Justin, G., & Pierard, L. A. (2005). Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. International journal of cardiology, 99(3), 381-388.

Platz, E., Hassanein, A. H., Shah, A., Goldhaber, S. Z., & Solomon, S. D. (2012). Regional right ventricular strain pattern in patients with acute pulmonary embolism. Echocardiography, 29(4), 464-470.

Poli, D., Cenci, C., Antonucci, E., Grifoni, E., Arcangeli, C., Prisco, D., & Miniati, M. (2013). Risk of recurrence in patients with pulmonary embolism: predictive role of D-dimer and of residual perfusion defects on lung scintigraphy. Thrombosis and haemostasis, 109(02), 181-186.

Pollack, C. V., Schreiber, D., Goldhaber, S. Z., Slattery, D., Fanikos, J., O'Neil, B. J., & Kline, J. A. (2011). Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report

of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *Journal of the American College of Cardiology*, 57(6), 700-706.

Prandoni, P., Siragusa, S., Girolami, B., Fabris, F., & BELZONI Investigators Group. (2005). The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood*, 106(9), 3049-3054.

Pruszczyk, P., Torbicki, A., Kuch-Wocial, A., Szulc, M., & Pacho, R. (2001). Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart*, 85(6), 628-634.

Puls, M., Dellas, C., Lankeit, M., Olschewski, M., Binder, L., Geibel, A., & Konstantinides, S. (2007). Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *European heart journal*, 28(2), 224-229.

Qanadli, S. D., Hajjam, M. E., Mesurolle, B., Barré, O., Bruckert, F., Joseph, T., & Lacombe, P. (2000). Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology*, 217(2), 447-455.

Qanadli, S. D., El Hajjam, M., Vieillard-Baron, A., Joseph, T., Mesurolle, B., Oliva, V. L., & Lacombe, P. (2001). New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *American Journal of Roentgenology*, 176(6), 1415-1420.

Quezada, A., Jiménez, D., Bikdeli, B., Moores, L., Porres-Aguilar, M., Aramberri, M., & RIETE investigators. (2020). Systolic blood pressure and mortality in acute symptomatic pulmonary embolism. *International Journal of Cardiology*, 302, 157-163.

Raschke, R. A., Reilly, B. M., Guidry, J. R., Fontana, J. R., & Srinivas, S. (1993). The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram: a randomized controlled trial. *Annals of internal medicine*, 119(9), 874-881.

Raskob, G. E., Angchaisuksiri, P., Blanco, A. N., Buller, H., Gallus, A., Hunt, B. J., & Weitz, J. I. (2014). Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 34(11), 2363-2371.

Regitz-Zagrosek, V., Roos-Hesselink, J. W., Bauersachs, J., Blomström-Lundqvist, C., Cifkova, R., De Bonis, M., & Warnes, C. A. (2018). 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force for the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 39(34), 3165-3241.

Reid, J. H., Coche, E. E., Inoue, T., Kim, E. E., Dondi, M., Watanabe, N., Mariani, G., & International Atomic Energy Agency Consultants' Group (2009). Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 36(3), 505–521.

Revel, M. P., Sanchez, O., Couchon, S., Planquette, B., Hernigou, A., Niarra, R., & Chatellier, G. (2012). Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 10(5), 743-750.

Rhodes, C. J., Wharton, J., Howard, L. S., Gibbs, J. S. R., & Wilkins, M. R. (2011). Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart*, 97(13), 1054-1060.

Ritchie, R. F., Palomaki, G. E., Neveux, L. M., Navolotskaia, O., Ledue, T. B., & Craig, W. Y. (1999). Reference distributions for the negative acute-phase serum proteins, albumin, transferrin and transthyretin: a practical, simple and clinically relevant approach in a large cohort. *Journal of clinical laboratory analysis*, 13(6), 273-279.

Righini, M., Goehring, C., Bounameaux, H., & Perrier, A. (2000). Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *The American journal of medicine*, 109(5), 357-361.

Righini, M., Aujesky, D., Roy, P. M., Cornuz, J., de Moerloose, P., Bounameaux, H., & Perrier, A. (2004). Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Archives of Internal Medicine*, 164(22), 2483-2487.

Righini, M., Le Gal, G., De Lucia, S., Roy, P. M., Meyer, G., Aujesky, D., & Perrier, A. (2006). Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis*, 95(04), 715-719.

Righini, M., Le Gal, G., Aujesky, D., Roy, P. M., Sanchez, O., Verschuren, F., & Perrier, A. (2008). Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*, 371(9621), 1343-1352.

Righini, M., Roy, P. M., Meyer, G., Verschuren, F., Aujesky, D., & Le Gal, G. (2011). The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 9(10), 2115-2117.

Righini, M., Van Es, J., Den Exter, P. L., Roy, P. M., Verschuren, F., Ghuyssen, A., & Le Gal, G. (2014). Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *Jama*, 311(11), 1117-1124.

Robertson, L., & Jones, L. E. (2017). Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).

Rodger, M. A., Carrier, M., Jones, G. N., Rasuli, P., Raymond, F., Djunaedi, H., & Wells, P. S. (2000). Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 162(6), 2105–2108.

Romualdi, E., Dentali, F., Rancan, E., Squizzato, A., Steidl, L., Middeldorp, S., & Ageno, W. (2013). Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during

pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11(2), 270-281.

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

Roy, P. M., Meyer, G., Vielle, B., Le Gall, C., Verschuren, F., Carpentier, F., & EMDEPU Study Group*. (2006). Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Annals of internal medicine*, 144(3), 157-164.

Rydman, R., Söderberg, M., Larsen, F., Alam, M., & Caidahl, K. (2013). d-Dimer and simplified pulmonary embolism severity index in relation to right ventricular function. *The American Journal of Emergency Medicine*, 31(3), 482-486.

Sam, A., Sánchez, D., Gómez, V., Wagner, C., Kopecna, D., Zamarró, C., & Castro, D. J. (2011). The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *European respiratory journal*, 37(4), 762-766.

Sanchez, O., Trinquart, L., Colombet, I., Durieux, P., Huisman, M. V., Chatellier, G., & Meyer, G. (2008). Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *European heart journal*, 29(12), 1569-1577.

Sanders, S., Doust, J., & Glasziou, P. (2015). A systematic review of studies comparing diagnostic clinical prediction rules with clinical judgment. *PLOS one*, 10(6), e0128233.

Scherz, N., Labarère, J., Aujesky, D., & Méan, M. (2012). Elevated admission glucose and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Diabetes care*, 35(1), 25-31.

Schoepf, U. J., Kucher, N., Kipfmueller, F., Quiroz, R., Costello, P., & Goldhaber, S. Z. (2004). Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation*, 110(20), 3276-3280.

Sekhri, V., Mehta, N., Rawat, N., Lehrman, S. G., & Aronow, W. (2012). State of the art paper Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Archives of Medical Science*, 8(6), 957-969.

Sengül A. (2019) Pulmonary vascular diseases. In Mirici A, Babaoglu E, Mutlu P. Chest diseases book, 5: D6-D94.

Shopp, J. D., Stewart, L. K., Emmett, T. W., & Kline, J. A. (2015). Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 22(10), 1127–1137.

Siegal, D. M., Garcia, D. A., & Crowther, M. A. (2014). How I treat target-specific oral anticoagulant–associated bleeding. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 123(8), 1152-1158.

Singanayagam, A., Chalmers, J. D., Scally, C., Akram, A. R., Al-Khairalla, M. Z., Leitch, L., & Hill, A. T. (2010). Right ventricular dilation on CT pulmonary angiogram independently predicts mortality in pulmonary embolism. *Respiratory medicine*, 104(7), 1057-1062.

Slajus, B., Brailovsky, Y., Darwish, I., Fareed, J., & Darki, A. (2021). Utility of blood cellular indices in the risk stratification of patients presenting with acute pulmonary embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 27, 10760296211052292.

Soar, J., Nolan, J. P., Böttiger, B. W., Perkins, G. D., Lott, C., Carli, P., Pellis, T., Sandroni, C., Skrifvars, M. B., Smith, G. B., Sunde, K., Deakin, C. D., & Adult advanced life support section Collaborators (2015). European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*, 95, 100–147.

Sostman, H. D., Coleman, R. E., DeLong, D. M., Newman, G. E., & Paine, S. (1994). Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology*, 193(1), 103–107.

Sostman, H. D., Stein, P. D., Gottschalk, A., Matta, F., Hull, R., & Goodman, L. (2008). Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology*, 246(3), 941-946.

Steering Committee. (2012). Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *American heart journal*, 163(1), 33-38.

Steffel, J., Verhamme, P., Potpara, T. S., Albaladejo, P., Antz, M., Desteghe, L., & Heidbüchel, H. (2018). The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European heart journal*, 39(16), 1330-1393.

Stein, P. D., Terrin, M. L., Hales, C. A., Palevsky, H. I., Saltzman, H. A., Thompson, B. T., & Weg, J. G. (1991). Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*, 100(3), 598-603.

Stein, P. D., Goldhaber, S. Z., Henry, J. W., & Miller, A. C. (1996). Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest*, 109(1), 78-81.

Stein, P. D., & Henry, J. W. (1997). Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest*, 112(4), 974-979.

Stein, P. D., Henry, J. W., & Gottschalk, A. (1999). Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology*, 210(3), 689-691.

Stein, P. D., Fowler, S. E., Goodman, L. R., Gottschalk, A., Hales, C. A., Hull, R. D., & Woodard, P. K. (2006). Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, 354(22), 2317-2327.

Stein, P. D., Hull, R. D., Matta, F., Yaekoub, A. Y., & Liang, J. (2009). Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *The American journal of medicine*, 122(10), 919-930.

Stein, P. D., Chenevert, T. L., Fowler, S. E., Goodman, L. R., Gottschalk, A., Hales, C. A., & PIOPED III (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis III) Investigators*. (2010). Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Annals of internal medicine*, 152(7), 434-443.

Sturdik, I., Adamcova, M., Kollerova, J., Koller, T., Zelinkova, Z., & Payer, J. (2014). Hyponatraemia is an independent predictor of in-hospital mortality. *European journal of internal medicine*, 25(4), 379-382.

Tatlisu, M. A., Kaya, A., Keskin, M., Avsar, S., Bozbay, M., Tatlisu, K., & Eren, M. (2017). The association of blood urea nitrogen levels with mortality in acute pulmonary embolism. *Journal of Critical Care*, 39, 248-253.

Tomaselli, G. F., Mahaffey, K. W., Cuker, A., Dobesh, P. P., Doherty, J. U., Eikelboom, J. W., & Wiggins, B. S. (2017). 2017 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(24), 3042-3067.

Torbicki, A., Kurzyna, M., Ciurzynski, M., Pruszczyk, P., Pacho, R., Kuch-Wocial, A., & Szulc, M. (1999). Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *European Respiratory Journal*, 13(3), 616-621.

Torbicki, A., Galié, N., Covezzoli, A., Rossi, E., De Rosa, M., Goldhaber, S. Z., & ICOPER Study Group. (2003). Right heart thrombi in pulmonary embolism: results

from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(12), 2245-2251.

Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29(18):2276-2315.

Trimaille, A., Marchandot, B., Girardey, M., Muller, C., Lim, H. S., Trinh, A., & Morel, O. (2019). Assessment of renal dysfunction improves the simplified pulmonary embolism severity index (sPESI) for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *Journal of clinical medicine*, 8(2), 160.

Truhlář, A., Deakin, C. D., Soar, J., Khalifa, G. E., Alfonzo, A., Bierens, J. J., Brattebø, G., Brugger, H., Dunning, J., Hunyadi-Antičević, S., Koster, R. W., Lockey, D. J., Lott, C., Paal, P., Perkins, G. D., Sandroni, C., Thies, K. C., Zideman, D. A., Nolan, J. P., & Cardiac arrest in special circumstances section Collaborators (2015). European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*, 95, 148–201.

Türk Toraks Derneği (2021). Pulmoner tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2021.

Van der Hulle, T., Kooiman, J., Den Exter, P. L., Dekkers, O. M., Klok, F. A., & Huisman, M. V. (2014). Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12(3), 320-328.

van Es, N., Coppens, M., Schulman, S., Middeldorp, S., & Büller, H. R. (2014). Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 124(12), 1968-1975.

van Hylckama Vlieg, A., Baglin, C. A., Luddington, R., MacDonald, S., Rosendaal, F. R., & Baglin, T. P. (2015). The risk of a first and a recurrent venous thrombosis associated with an elevated D-dimer level and an elevated thrombin potential: results of the THE-VTE study. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 13(9), 1642-1652.

Vanni, S., Viviani, G., Baioni, M., Pepe, G., Nazerian, P., Socci, F., & Grifoni, S. (2013). Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Annals of emergency medicine*, 61(3), 330-338.

Vanni, S., Jiménez, D., Nazerian, P., Morello, F., Parisi, M., Daghini, E., & Grifoni, S. (2015). Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax*, 70(4), 333-338.

Vanni, S., Nazerian, P., Bova, C., Bondi, E., Morello, F., Pepe, G., & Jiménez, D. (2017). Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate–high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. *Internal and emergency medicine*, 12, 657-665.

Vedovati, M. C., Becattini, C., Agnelli, G., Kamphuisen, P. W., Masotti, L., Pruszczyk, P., & Duranti, M. (2012). Multidetector CT scan for acute pulmonary embolism: embolic burden and clinical outcome. *Chest*, 142(6), 1417-1424.

Vedovati, M. C., Germini, F., Agnelli, G., & Becattini, C. (2013). Prognostic role of embolic burden assessed at computed tomography angiography in patients with acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11(12), 2092-2102.

Vieillard-Baron, A., Page, B., Augarde, R., Prin, S., Qanadli, S., Beauchet, A., & Jardin, F. (2001). Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism: incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate. *Intensive care medicine*, 27, 1481-1486.

Wang, C., Zhai, Z., Yang, Y., Wu, Q., Cheng, Z., Liang, L., & Shen, Y. H. (2010). Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the

treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest*, 137(2), 254-262.

Wang, Q., Ma, J., Jiang, Z., & Ming, L. (2017). Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*, 37(1), 4-11.

Waxman, A. D., Bajc, M., Brown, M., Fahey, F. H., Freeman, L. M., Haramati, L. B., & Donohoe, K. (2017). Appropriate use criteria for ventilation–perfusion imaging in pulmonary embolism: summary and excerpts.

Weg, J. G., & Froehlich, J. B. (1998). Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Annals of internal medicine*, 128(3), 243–245.

Wells, P. S., Ginsberg, J. S., Anderson, D. R., Kearon, C., Gent, M., Turpie, A. G., & Hirsh, J. (1998). Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Annals of internal medicine*, 129(12), 997-1005.

Wells, P. S., Anderson, D. R., Rodger, M., Ginsberg, J. S., Kearon, C., Gent, M., & Hirsh, J. (2000). Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thrombosis and haemostasis*, 83(03), 416-420.

Wells, P. S., Anderson, D. R., Rodger, M., Stiell, I., Dreyer, J. F., Barnes, D., & Kovacs, M. J. (2001). Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Annals of internal medicine*, 135(2), 98-107.

Wendelboe, A. M., & Raskob, G. E. (2016). Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circulation research*, 118(9), 1340-1347.

White, R. H. (2003). The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 107(23_suppl_1), I-4.

Wicki, J., Perrier, A., Perneger, T. V., Bounameaux, H., & Junod, A. F. (2000). Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thrombosis and haemostasis*, 84(10), 548-552.

Wiener, R. S., Schwartz, L. M., & Woloshin, S. (2011). Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Archives of internal medicine*, 171(9), 831-837.

Witt, D. M., Clark, N. P., Kaatz, S., Schnurr, T., & Ansell, J. E. (2016). Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 41, 187-205.

Wolf, S. J., McCubbin, T. R., Feldhaus, K. M., Faragher, J. P., & Adcock, D. M. (2004). Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Annals of emergency medicine*, 44(5), 503-510.

Wood, K. E. (2002). Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*, 121(3), 877-905.

Wu, A. S., Pezzullo, J. A., Cronan, J. J., Hou, D. D., & Mayo-Smith, W. W. (2004). CT pulmonary angiography: quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome—initial experience. *Radiology*, 230(3), 831-835.

Xing, X., Liu, J., Deng, Y., Xu, S., Wei, L., Yang, M., & Teng, Z. (2022). Impact of renal function on the prognosis of acute pulmonary embolism patients: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 16(1), 91-98.

Zhou, X. Y., Chen, H. L., & Ni, S. S. (2017). Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 227, 251-256.

Zhou, X. Y., Chen, H. L., & Ni, S. S. (2017). Red cell distribution width in predicting 30-day mortality in patients with pulmonary embolism. *Journal of Critical Care*, 37, 197-201.

Zee RY, Glynn RJ, Cheng S, et al. An evaluation of candidate genes of inflammation and thrombosis in relation to the risk of venous thromboembolism: the women's genome health study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2:57–62.

Zahorec, R. (2001). Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy*, 102(1), 5-14.

Zurauskaite, G., Meier, M., Voegeli, A., Koch, D., Haubitz, S., Kutz, A., ... & Schuetz, P. (2018). Biological pathways underlying the association of red cell distribution width and adverse clinical outcome: Results of a prospective cohort study. *PloS one*, 13(1), e0191280.

