

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PULMONER TROMBOEMBOLİLİ HASTALARDA
CRP/ALBÜMİN ORANININ MORTALİTE RİSKİNİ VE HASTALIK
AĞIRLIĞINI BELİRLEMEDEKİ YERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. AYSEL ORUJLU

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İPEK KIVILCIM OĞUZÜLGEN

ANKARA
MART 2024

ÖNSÖZ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimine başladığım günden itibaren bilgi, tecrübe ve desteğiyle ile her zaman yanımda olan, bana her zaman yol gösteren, bugünlere gelmemde çok emeği olan çok değerli tez hocam, Prof. Dr. İpek Kıvılcım OĞUZÜLGEN'e;

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkı sağlayan, hiçbir zaman yardımlarını ve bu yolda tecrübelerini esirgemeyen, asistanları olmaktan büyük gurur duyduğum saygıdeğer tüm hocalarıma;

Bu yolculukta birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, çalışma fırsatı bulduğum tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Tez istatistiklerimin yapılmasında değerli zamanını ve emeğini esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Ebru ÖZTÜRK' e ve katkılarından ötürü Uzm. Dr. Zeynep YALÇINKAYA'ya;

Tezime katkılarından ötürü Uzm. DR. Ayshan MAMMADOVA'ya;

Asistanlık sürecim boyunca her zaman yanımda olan ve tez yazım aşamasında hiçbir yardımını ve desteğini eksik etmeyen değerli arkadaşım Uzm. Dr. Burcu ÖZTÜRK ŞAHİN'e;

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, her zaman bütün kararlarımda yanımda olan canım annem ve babama;

Hayatımın her anında olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da sevgi ve sabırla hep yanımda olan, desteğini hiç esirgemeyen canım eşim Dr. Elvin MALİKOV'a ve varlığına her zaman şükrettiğim canım oğlum ARAZ'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	2
TABLolar LİSTESİ	5
ŞEKİLLER LİSTESİ	7
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	8
1. GİRİŞ VE AMAÇ	10
2. GENEL BİLGİLER	12
2.1 Epidemiyoloji	12
2.2 Risk Faktörleri	13
2.3 Patofizyoloji.....	14
2.4 Pulmoner Embolide Tanı.....	17
2.4.1 Klinik Değerlendirme	17
2.4.2 Klinik Olasılık Skorlamaları	18
2.4.3 Laboratuvar İncelemeleri	21
2.4.4 Görüntüleme Yöntemleri	24
2.5 Pulmoner Tromboembolide Tanısal Algoritmalar	32
2.6 Pulmoner Tromboembolide Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi	33
2.7 Riske Göre Tanı Ve Tedavi Yaklaşımı	36
2.8 Pulmoner Tromboembolide Kullanılan Antikoagülanlar Ve Diğer Tedavi Seçenekleri	41
2.8.1 Antikoagülan Tedavi	41
2.8.2 Reperfüzyon Tedavisi	47
2.8.3 Vena Kava İnferyor Filtreleri	50
2.8.4 Destek Tedavisi	51
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	53
3.1 İstatistiksel Analiz.....	54
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA.....	73
6. SONUÇ	82
7. KISITLAMA	83
8. KAYNAKLAR	84
9. ÖZET	95

10. ABSTRACT	97
11. ÖZGEÇMİŞ	99



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. VTE için risk faktörleri	14
Tablo 2. PTE’ de sık görülen semptom ve bulgular	18
Tablo 3. Wells (Kanada) Pulmoner Tromboemboli klinik tahmin skorlaması	19
Tablo 4. Modifiye Geneva skorlaması	20
Tablo 5. Pulmoner Emboli dışlama kriterleri (PERC)	21
Tablo 6. PTE’li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları	25
Tablo 7. PTE’li hastalarda görülebilecek akciğer grafisi bulguları	26
Tablo 8. V/Q sintigrafisi yorumlanmasında 2019 “The European Association of Nuclear Medicine (EANM)” rehberi önerileri	28
Tablo 9. Pulmoner tromboemboli’de saptanabilecek EKO bulguları	30
Tablo 10. Pulmoner tromboembolizmde hemodinamik instabilite tanımı	34
Tablo 11. PESI ve Basitleştirilmiş PESI Sınıflandırması	35
Tablo 12. Akut PTE olgularında erken mortalite riskine göre sınıflama	36
Tablo 13. Hestia dışlama kriterleri	39
Tablo 14. Önerilen antikoagülan tedavilerin özellikleri	42
Tablo 15. Heparin tedavisi kontrendikasyonları	43
Tablo 16. Türkiye’de bulunan DMAH ilaçları ve dozlar	44
Tablo 17. DOAK’ların özellikleri	46
Tablo 18. Trombolitik ajanların özellikleri	48
Tablo 19. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları	48
Tablo 20. Akut PTE’ li hastaların mortalite gruplarına göre demografik ve hastalıkla ilgili özellikleri	56
Tablo 21. Hastaların PTE’ye eşlik eden komorbiditeleri	57
Tablo 22. PTE için risk faktörleri	57
Tablo 23. PTE’li hastaların 1., 3., 6. aylardaki mortalite durumu	58
Tablo 24. Akut PTE hastalarının akut ve idame dönem tedavi yöntemleri	58
Tablo 25. PTE hastalarının biyokimyasal parametreleri	59
Tablo 26. Enfarktı olan ve olmayan hastaların CRP ve CAR değerleri	59
Tablo 27. Mortalite riski grupları arasında CRP, albümin, CAR, Troponin, D-dimer, Pro-BNP	60
Tablo 28. Mortalite riski grupları arasında sPAB, TAPSE değerleri	60
Tablo 29. Mortalite gruplarının CRP dağılımlarının ikişerli karşılaştırma sonuçları	61
Tablo 30. Mortalite gruplarının Albümin dağılımlarının ikişerli karşılaştırma sonuçları	62
Tablo 31. Grupların CAR dağılımlarının ikişerli karşılaştırma sonuçları	63
Tablo 32. Mortalite grupların Troponin dağılımlarının ikişerli karşılaştırma sonuçları	65
Tablo 33. Mortalite grupların PRO-BNP dağılımlarının ikişerli karşılaştırma sonuçları	66

Tablo 34. Mortalite gruplarının D-dimer dağılımlarının ikişerli karşılaştırma sonuçları.....	67
Tablo 35. Mortalite gruplarının sPAB dağılımlarının ikişerli karşılaştırma sonuçları.....	68
Tablo 36. Mortalite gruplarının TAPSE dağılımlarının ikişerli karşılaştırma sonuçları.....	69
Tablo 37. CAR ile troponin, Pro-BNP, D-dimer, sPESI, sPAB arasındaki korelasyon.....	70



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Sağ ventrikül yetmezliğinin sol ventrikül üzerindeki fizyolojik sonuçlar.....	16
Şekil 2. Hemodinamik stabil olan PTE şüpheli hastaya yaklaşım	32
Şekil 3. Hemodinamisi instabil PTE şüpheli hastaya yaklaşım	33
Şekil 4. Riske göre önerilen tedavi stratejisi	38
Şekil 5. Farklı mortalite riski gruplarındaki CRP değerlerinin dağılımı ...	62
Şekil 6. Farklı mortalite riski gruplarındaki albümin değerlerinin dağılımı	63
Şekil 7. Farklı mortalite riski gruplarındaki CAR değerlerinin dağılımı ...	64
Şekil 8. Farklı mortalite riski gruplarındaki Troponin değerlerinin dağılımı	65
Şekil 9. Farklı mortalite riski gruplarındaki Pro-BNP değerlerinin dağılımı	66
Şekil 10. Farklı mortalite riski gruplarındaki D-dimer değerlerinin dağılımı	67
Şekil 11. Farklı mortalite riski gruplarındaki sPAB değerlerinin dağılımı	68
Şekil 12. Farklı mortalite riski gruplarındaki TAPSE değerlerinin dağılımı	69
Şekil 13. Orta yüksek ve yüksek riskli hastaları ayırt etmek için CAR'ın ROC eğrisi	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

AF: Atrial Fibrilasyon

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

BTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi

CAR: CRP-Albümin oranı

CRP: C-reaktif protein

DM: Diabetes mellitus

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

DOAK: Direkt etkili oral antikoagülanlar

DVT: Derin ven trombozu

EANM: European Association of Nuclear Medicine (Avrupa Nükleer Tıp Derneği)

ECMO: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyon Desteği

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

EKOS: Ekosonik endovasküler sistemi

HİT: Heparine bağlı trombositopeni

HT: Hipertansiyon

INR: International normalized ratio (uluslararası normleştirilmiş oran)

IU: International unit (uluslararası ünite)

IV: İntravenöz

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KDU: Kompresyon doppler ultrasonografi

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

NDS: Dakika nabız sayısı

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

PAB: Pulmoner arter basıncı

PERC: Pulmoner emboli dışlama kriterleri

PESI: Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi
PF4: Platelet Faktör 4
PIOPED: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
PTE: Pulmoner tromboembolizm
PVR: Pulmoner vasküler direncin
rt-PA: Rekombinant doku plazminojen aktivatörü
SD: Standart sapma
SH: Standart heparin
sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı
sPESI: Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi
SVO: Serebrovasküler olay
TA: Arteriyel tansiyon
TAPSE: Triküspit halkasal düzlem sistolik eksürsasyonu
UFH: Fraksiyone olmamış heparin
V/Q: Ventilasyon/perfüzyon
VKA: Vitamin K antagonistleri
VKİ: Vena kava inferior
VTE: Venöz Tromboembolizm

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboembolizm (PTE) artan insidans ve azalan mortalite oranı ile birlikte günümüzde hala kardiyovasküler mortalitenin sık görülen bir nedenidir (1). Genellikle derin ven trombozu (DVT)'nun bir komplikasyonu olarak meydana gelir. Hastanede yatarak tedavi alan hastalarda mortalitenin yaklaşık %5-10'undan sorumlu olan en sık görülen akut kardiyovasküler hastalıklardandır (2). PTE tanısı klinik kuşku ile başlar, semptomları nonspesifiktir ve geniş bir yelpaze içinde yer alabilir. Klinik belirtiler, plazma D-dimer ölçümleri ve görüntüleme testlerinin kombinasyonunu içeren detaylı bir değerlendirme ile tanı konulabilir. PTE tanısı konulan hastalarda mortalite riskinin belirlenmesi, hastalığın tedavi ve prognozunu öngörmeye oldukça önemlidir. Mortalite riski hastaların hemodinamik durumu, "Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi" (PESI) veya basitleştirilmiş PESI (sPESI) skoru ve kardiyak biyobelirteç olan troponin değeri ile belirlenir. Mortalite riski; yüksek (masif), orta (submasif) ve düşük (nonmasif) olarak sınıflandırılır. Masif PTE'de hipotansiyon, şok veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur. Submasif (orta mortalite riskli) PTE'de, normal sistemik kan basıncına karşılık ekokardiyografi'de (EKO) saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları söz konusudur. Ancak bu grup hasta orta yüksek ve orta düşük riskli olarak iki gruba ayrılır. Orta yüksek riskli hastalar sağ ventrikül disfonksiyonu ile birlikte troponin yüksekliği olan ancak hemodinamisi bozulmamış hastalardır. Bu hastaların kliniği her an bozulabileceği için yakın takip gerektirirler. Düşük riskli PTE'de ise, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal bulunur. Mortalite riskinin belirlenmesi hastalığın seyrinin öngörülmesi ve tedavi kararının verilmesi için çok önemlidir.

PTE'de oluşan trombüslere enflamasyon da eşlik ettiğinden serum biyobelirteçleri hastalığın prognozunu belirlemede yardımcı olabilirler. Bu nedenle kullanılan PESI, sPESI gibi algoritmalara ek olarak, basit ve kolay ulaşılabilir laboratuvar yöntemlerine de ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Akut faz yanıtı, enfeksiyon, doku hasarı ve immünolojik bozukluklara karşı organizmada oluşan bir dizi inflamatuvar süreçleri içerir. C-reaktif protein (CRP), karaciğer tarafından sentezlenen pozitif akut faz reaktanıdır ve kan seviyesi inflamasyon ve enfeksiyona yanıt olarak saatler içinde artar. Albümin, karaciğer tarafından sentezlenen negatif akut faz reaktanıdır ve inflamasyon sırasında kandaki seviyesi azalır. Yeni bir parametre olan CRP/ Albümin oranı (CAR) CRP ve albüminden oluşması nedeniyle enflamasyon durumunu yansıtmada anlamlı olabilir. Son yıllarda, bu parametrenin PTE'li hastalarda mortalite riskini öngörmede prognostik bir belirteç olduğunu gösteren çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Biz de bu çalışmada Akut PTE nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda hastalık ağırlığı ve mortalite riski ile CAR arasındaki klinik ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Buna ek olarak da orta-yüksek riskli hastaların bazılarında hemodinamik bozulma başlayıp eskalasyon tedavisi gerekliliği oluştuğunda, trombolitik tedavi endikasyonunu belirlemede CAR'ın prognostik değerinin olup-olmadığını ve CAR ile troponin, D-dimer, Pro-BNP, sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) ve TAPSE arasındaki ilişkiyi araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epidemiyoloji

Venöz tromboembolizm (VTE), DVT ve PTE'yi içeren bir tanımlamayı ifade eder. PTE, önemli bir tıbbi sorun olup, genellikle DVT sonucu gelişen ve pulmoner arterlerde tıkanıklığa neden olan bir durumdur. PTE'nin epidemiyolojik özelliklerini anlamak, hastalığın yaygınlığını, risk faktörlerini ve bu durumu yönetme stratejilerini belirleme konusunda önemlidir. Yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalara göre PTE'nin tahmini yıllık insidansı 100.000 kişi başına 39 ile 115 arasında değişmektedir (3).

Pulmoner Tromboembolizm dünya genelinde yüksek mortalite ile ilişkilidir. Yapılan otopsi çalışmalarında PTE'nin mortalite oranı %2-10 arasında değişmektedir (4). Eskiden PTE için mortalite oranları %18 ile %30 arasında iken, son yapılan RIETE kayıt çalışmasında PTE tanı ve tedavisindeki yeni gelişmeler sayesinde mortalitenin %1,8 ile %3,3 arasına gerilediği görülmüştür (5). Almanyada 2005 yılından bu zamana kadar, PTE'nin hastane içi mortalite oranlarında %20,4'ten %13,9'a kadar gerileme ve ortalama hastanede kalış süresinde ise 12 ile 8 gün arasında bir azalma gözlemlenmiştir (6).

Venöz tromboembolizm, genellikle ileri yaş hastalarda daha yaygın olarak görülür ve yaşın ilerlemesiyle birlikte VTE riskinin de arttığı bilinir. Ortalama başlangıç yaşı yaklaşık 60'tır ve tüm VTE olaylarının %60 kadarı 60 yaşın üzerindeki hastalarda meydana gelir (3). Hem erkeklerde hem de kadınlarda VTE'nin görülme sıklığı benzerlik gösterir. PTE, doğurganlık çağındaki kadınlarda maternal ölümlerin en yaygın cerrahi olmayan nedenidir ve bu risk, maternal yaş 40'ı aştığında artar (7). Bunun yanı sıra, VTE'nin özellikle kış aylarında arttığı gözlenmektedir (8, 9).

VTE olgularında tedavi sürecinde ve tedavi tamamlandıktan sonra nüks görülebilir. Tedavi sürecindeki nüks oranları %0,6 ile %2,5 arasında değişiklik gösterir (10). Özellikle VTE sonrası ilk iki yıl, nüks riskinin en yüksek olduğu dönemdir ve sonrasında risk azalarak devam eder (11).

2.2 Risk Faktörleri

VTE'nin gelişmesi çok faktörlü bir olaydır ve hastayla ilişkili faktörler ile çevreden hastaya etki eden dış risk faktörlerinin etkileşiminin bir sonucudur (12-14). Ancak %30'a varan oranlarda tromboz veya emboli tetikleyicisi bulunmaz.

Virchow'un üçlüsüne göre bu risk faktörleri:

1. Damar endotel hasarı,
2. Hiperkoagülabilité,
3. Staz olarak, 1856 yılında tanımlanmıştır.

DVT, majör travma, önceden geçirilmiş VTE, kanser, VTE'nin sık rastlanan risk faktörlerindedir. Bunun yanı sıra çok sayıda başka risk faktörleri de vardır. VTE için majör, orta ve zayıf risk faktörleri Tablo 1' de detaylı gösterilmiştir (1).

Tablo 1. VTE için risk faktörleri

Majör risk faktörleri (risk oranı > 10 kat)	Orta risk faktörleri (risk oranı 2-9 kat)	Zayıf risk faktörleri (risk oranı < 2 kat)
Alt ekstremitede kırık	Artroskopik diz cerrahisi	Üç günden fazla yatak istirahati
Kalp yetmezliği veya AF nedeniyle hastanede yatmak (son 3 ayda)	Hormon replasman tedavisi	Diabetes mellitus
Geçirilmiş VTE	Kan transfüzyonu	Arteriyel hipertansiyon
Kalça veya diz protezi	Santral ve intravenöz kateter	Uzun süreli hareketsiz oturmak (uçak veya araba yolculuğu)
Majör travma	Trombofili	İleri yaş
Son 3 ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü	Kemoterapi	Obezite
Spinal kord hasar	Konjestif kalp yetersizliği veya solunum yetersizliği	Gebelik
	Eritropoez uyarıcı ajanlar	Laparoskopik cerrahi (kolesistektomi)

2.3 Patofizyoloji

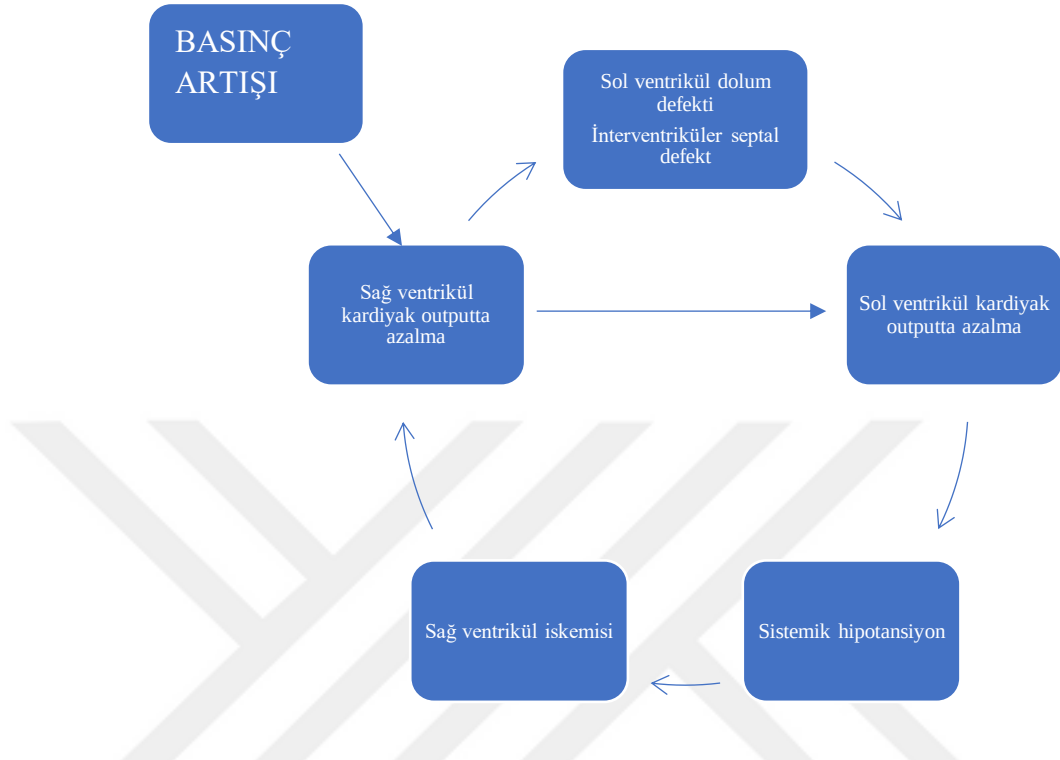
Pulmoner tromboembolide travma, operasyon, malignite, immobilizasyon gibi nedenlerle veya bazen de herhangi bir risk faktörü olmaksızın trombüs gelişim süreci başlar. Bu trombüsler genellikle popliteal, femoral ve iliak venler gibi alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanır ve derin ven trombozunu oluşturan trombüsler, vena kava inferior aracılığıyla önce sağ atriuma, ardından sağ ventriküle geçer ve nihayetinde pulmoner arterlere ilerler (15). Trombüsün boyutuna bağlı olarak etkilediği damar sayısı ve trombüsün yerleşimi değişebilmektedir.

Akciğerlere ulaşan trombüsler genellikle sayıca çok olmasına rağmen, çoğu vakada alt loblar gibi belirli bölgelerde yerleşim gösterir (16). Trombüslerin akciğere yerleşmesi sonrasında bir takım patofizyolojik olaylar gerçekleşmektedir (17). Bu olaylar sonucu oluşan klinik tablo ve ağırlığı aşağıdaki faktörlere bağlıdır:

1. Akciğerlere ulaşan embolinin boyutu ve yerleşim yeri, damar çapı ve boyutu
2. Hastanın PTE öncesinde var olan kardiyopulmoner rezervi
3. Hücrelerden salınan mediatörlere (serotonin, tromboksan ve fibrinojen yıkım ürünü fibropeptid B) bağlı gelişen vazokonstriksiyon.

Akut PTE hem dolaşımı hem de gaz değişimini engeller. Hızlı gelişen yüksek basınca bağlı olarak sağ ventrikül yetmezliği, şiddetli PTE'de birincil ölüm nedeni olarak kabul edilir. Pulmoner arter yatağının >%30-50'sinin trombüs ile tıkanması durumunda, pulmoner arter basıncı (PAB) artar. Trombüsten salınan tromboksan A2 ve serotonin aracılığı ile vazokonstriksiyon gelişir. Bu da pulmoner vasküler direncin (PVR) artışına katkıda bulunur. Etkilenen akciğer bölgesindeki anatomik obstrüksiyon ve hipoksik vazokonstriksiyon, PVR'de artışa ve arteriyel kompliansta bir azalmaya yol açar. PVR artışı da sağ ventrikül dilatasyonuna ve sistolik disfonksiyona sebep olur. Sonuç olarak, sol ventrikül dolumu engellenir ve bu durum kalp debisinde azalmaya, sistemik hipotansiyona ve hemodinamik bozulmaya neden olabilir (3).

Sağ ventriküler yetmezliğinin sol ventrikül üzerindeki fizyolojik sonuçları şekil 1'de gösterilmiştir (18).



Şekil 1. Sağ ventrikül yetmezliğinin sol ventrikül üzerindeki fizyolojik sonuçlar

Vasküler yatağın mekanik ve fonksiyonel obstrüksiyonuna bağlı ventilasyon-perfüzyon oranında bozulma ve akciğer dokusunun beslenmesinin bozulmasına bağlı olarak fonksiyonel intrapulmoner şantların oluşumu gibi faktörler hipoksemiye yol açar. Yüksek mortalite riskli PTE durumunda oluşan mikst venöz oksijen saturasyonunun azalması ventilasyon-perfüzyon oranında bozulma ile birlikte hipoksemiye arttırabilir (18). Bu durumda, etkilenen segmentte perfüzyon bozulurken takipneye bağlı hipokapni ve azalmış sürfaktan seviyeleri nedeniyle 48 saat içinde lineer atelektaziler meydana gelebilir (19). Solunum yetmezliğine hemodinamik instabilitenin de katkısı olduğu bilinmektedir (20).

Akciğer; pulmoner dolaşım, bronşiyal dolaşım ve ventilasyon ile oksijenlenmektedir (1). Küçük trombüsler distal segment veya subsegmental damarlara oturduğunda pulmoner enfarktüs oluşabilir, enfarkt sonucunda iskemi,

kanama ve akciğer parankiminde nekroz oluşur. Pulmoner enfarktın insidans ise yaklaşık %30'dur (21).

2.4 Pulmoner Embolide Tanı

2.4.1 Klinik Değerlendirme

PTE'nin belirti ve semptomları, belirsiz ve tanıyı zorlaştıran nitelikte olabilir. Klinik tablo değişkendir: asemptomatik hastalardan hemodinamik instabiliteye ve şoka kadar değişmektedir. Ani başlayan göğüs ağrısı, nefes darlığı, presenkop, senkop ya da hemoptizi gibi belirtiler mevcutsa, tanı sürecinde PTE öncelikli olarak düşünülmelidir (22). Dispne genellikle, santral yerleşimli trombüslerde daha akut ve şiddetli görülür. Göğüs ağrısı ise daha çok distal yerleşimli trombüslerin yaptığı enfarkt kaynaklı gelişir (3). Senkop gelişen PTE hastalarında hemodinamik bozulmanın ve sağ ventrikül disfonksiyonun yüksek oranda görüldüğü bilinmektedir (23). Senkop, PTE'li hastaların %9 ile %35'inde gelişmektedir. Hipoksemi sık görülür, ancak hastaların <%40'ında kan gazı bulguları normaldir. Hipokapni de sıklıkla mevcuttur (24).

PTE'de görülen semptom ve klinik bulgular Tablo 2'te detaylı gösterilmiştir (25).

Tablo 2. PTE’ de sık görülen semptom ve bulgular

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

2.4.2 Klinik Olasılık Skorlamaları

Pulmoner tromboembolizmin en sık rastlanan semptomları dispne ve göğüs ağrısıdır. Ancak bu bulgular, yalnızca PTE’ye özgü olmayıp, diğer hastalıklarda da ortaya çıkabilir. Dolayısıyla, klinik uygulamada kullanılabilecek ve gereksiz tetkik ve tanı yöntemlerinin kullanımını azaltacak etkili klinik olasılık skorlamalarının geliştirilmesi için çeşitli çalışmalar yürütülmüştür. Bu nedenle yaygın olarak kullanılan klinik risk skorlamalarından biri Wells skorlaması ve diğeri Modifiye Geneva skorlamasıdır (3). Bu skorlamalar aracılığıyla hastalar, PTE olasılığı açısından düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılır. Bu sayede

tanı-tedavi yaklaşımı daha kolay hale getirilmektedir (1). PTE şüphesi; yüksek klinik olasılıklı vakaların yaklaşık %60-80'inde, orta olasılıklı vakaların yaklaşık %20-30'unda ve düşük olasılıklı vakaların yaklaşık %5-10'unda doğrulanır (26). D-dimer testi ve klinik skorlamaların birlikte kullanılmasıyla, PTE şüphesi taşıyan hastaların yaklaşık %30'unda görüntüleme yöntemlerine başvurmadan tanısall dışlama sağlanabilir (27). Düşük veya orta klinik skorlamanın özellikle D-dimer testi gibi diğer noninvaziv tanı yöntemlerinin negatifliği ile birlikte kullanılması PTE'nin önemli ölçüde dışlanmasına sebep olur (1). Wells ve Geneva skorlamalarını karşılaştıran bir prospektif çalışmada her iki skorlamanın bir-birine benzer tanısall etkinlikte oldukları gösterilmiştir (28). Tablo 3 ve 4'de Wells ve Geneva klinik skorlamaları gösterilmiştir (1).

Tablo 3. Wells (Kanada) Pulmoner Tromboemboli klinik tahmin skorlaması

Bulgu	Puan	Basitleştirilmiş
Derin ven trombozu semptom ve bulguları varlığı	3.0	1
Alternatif tanı olasılığı düşük	3.0	1
Taşikardi	1.5	1
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5	1
Daha önce derin ven trombozu veya pulmoner emboli öyküsü	1.5	1
Hemoptizi	1.0	1
Kanser varlığı	1.0	1
	<2.0 puan: Düşük klinik olasılık 2.0-6,0 puan: Orta klinik olasılık > 6,0 puan: Yüksek klinik olasılık ≤ 4 puan: PTE olası değil > 4 puan: PTE olası	0-1 puan: PTE olası değil ≥ 2 puan: PTE olası

Bulgu	Puan	Basitleştirilmiş
> 65 yaş	1	1
Daha önce derin ven trombozu veya pulmoner tromboembolizm öyküsü	3	1
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2	1
Aktif kanser varlığı	2	1
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3	1
Hemoptizi	2	1
Kalp hızı: 75-94/dakika	3	1
Kalp hızı: > 95/dakika	5	2
Bacanın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4	1
	0-3 puan: Düşük olasılık 4-10 puan: Orta olasılık ≥ 11 puan: Yüksek olasılık 0-5 puan: PTE olası değil > 6 puan: PTE olası	0-1: Düşük olasılık 2-4: Orta olasılık ≥ 5: Yüksek olasılık 0-2: PTE olası değil ≥ 3: PTE olası

Tablo 4. Modifiye Geneva skorlaması

Acil servislerde gereksiz teşhislerden kaçınmak için ileri bir yaklaşım olarak, "pulmoner emboli dışlama kriterleri" (PERC) olarak adlandırılan skorlama sistemi geliştirilmiştir (29). Yapılan çalışmaların sonuçlarında gösterilmiştir ki, düşük klinik olasılığı olan ve PERC skorunun tüm kriterlerini karşılayan hastalarda, D-dimer testi ve görüntüleme kullanılmadan %97 duyarlılıkla PTE ekarte edilebilir (30). Ancak bu çalışmalarda PTE'nin genel prevalansının düşük olması sonuçların genellenebilirliğini desteklememektedir (3).

PERC kriterleri Tablo 5'te gösterilmiştir (31).

Tablo 5. Pulmoner Emboli dışlama kriterleri (PERC)

Yaş<50
Kalp hızı <100/dk.
Parmak ucu satürasyonu $\geq$ %95
Hemoptizi yok
Östrojen kullanımı yok
Geçirilmiş DVT ya da PTE öyküsü yok
Tek taraflı bacak şişliği yok
Son 4 haftada geçirilmiş cerrahi ya da hastane yatışı gerektiren travma öyküsü yok

PTE tanısının dışlanabilmesi için tüm bu kriterlerin hepsini sağlanması gerekmektedir (31).

2.4.3 Laboratuvar İncelemeleri

PTE şüphesi taşıyan hastalarda, rutin olarak tam kan sayımı, biyokimya ve koagülasyon tetkikleri yapılması önemlidir. Bu tetkikler, PTE dışında diğer hastalıkları ayırt etmek, olası PTE durumunda tedavi düzenlemesi yapmak ve PTE'nin neden olabileceği komplikasyonları değerlendirmek için gereklidir (1).

D-DİMER

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni gelişmiş trombüsü parçalaması sonucunda salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (32). Normal D-dimer sonucunun negatif prediktif değeri $>$ %95'tir; yüksek D-dimer değeri PTE'ye spesifik değildir ve PTE'nin varlığını doğrulamak için tek başına kullanılamaz. Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, gebelik gibi durumlar da D-dimer seviyelerini yükseltebilir (3). Acil serviste ve polikliniğe başvuran hastalarda normal D-dimer düzeyleri, düşük veya orta klinik pre-test olasılığıyla birlikte görüntüleme yöntemlerine gerek kalmadan yüksek olasılıkla PTE'yi dışlar (duyarlılık %91-100; özgüllük %25-63) (33). Bu

hastalarda 3 aylık tromboembolik riskin $<1\%$ olduğunu gösterilmiştir (34). Ancak yüksek klinik olasılık grubunda olan hastalarda, D-dimer seviyesi düşük olsa bile ileri tetkiklerle görüntüleme yapılması gerekmektedir (1).

Şüpheli PTE'de D-dimerin özgüllüğü yaşla birlikte giderek azalarak >80 yaş hastalarda 10% 'a kadar düşer. Bu nedenle yaşa göre uyarlanmış eşik değerin kullanılması yaşlılarda D-dimer testinin güvenilirliğini artırabilir (35). Referans aralığı 50 yaşa kadar 500 mg/l 'dir, 50 yaş üzeri hastalarda düzeltilmiş D-dimer eşik değerleri kullanılır. Düzeltme “yaş x 10 mg/L ” formülü ile yapılır (3).

Diğer Biyobelirteçler

Albümin

Karaciğer tarafından sentezlenen albümin, kan plazmasında bulunan ve vücutta birçok önemli fonksiyona sahip olan bir protein türüdür. Serum albümini negatif akut faz reaktanıdır ve inflamasyona yanıt olarak azalır (36). Serum albüminin düşük seviyelerinin, hastanede yatan hastalarda kötü prognoz ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Düşük serum albümin düzeyleri, hastanede yatış süresini uzatabilir ve ciddi durumların, özellikle koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, inme ve venöz tromboemboli (VTE) gibi hastalıkların kötüleşmesiyle ilişkilidir (37). Düşük serum albümin seviyeleri, yüksek fibrinojen ve faktör 8 düzeyleri ile birlikte daha kısa aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) süreleri ile ilişkilendirilmiştir; bu durum, albüminin koagülasyon ile ters bir ilişki içinde olduğu şeklinde yorumlanmıştır (14). Sonuç olarak, koroner arter hastalığı, VTE gibi ciddi durumlar için güçlü bir prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda, düşük serum albümin seviyelerinin PTE mortalite riskini artırabileceği bulunmuştur (38-40). Bu nedenle, serum albümin düzeyleri, PTE hastalarındaki mortalite riskini belirlemede ve tedavi stratejilerini planlamada önemli bir belirteç olarak göz önüne alınmaktadır.

C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, ilk kez 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından, pnömonisi olduğu tespit edilen hastalarda pnömokokun kapsülüne karşı oluşan bir protein olarak tespit edilmiştir (41). İlerleyen zamanlarda yapılan çalışmalarda ise doku hasarın mevcut olduğu birçok durumda da miktarının arttığı gözlemlenmiştir. CRP, karaciğer tarafından üretilen ve vücutta meydana gelen inflamasyon süreçlerine hızlı bir yanıt veren bir akut faz reaktanıdır. Sağlıklı insanlardaki ortalama değeri <1 mg/dl'dir. Enflamasyon ile birlikte yükselir (ilk 4-6 saatte) ve enfeksiyonun/enflamasyonun kontrol altına alınması ile düşüşe geçer (yaklaşık bir haftada normale döner) (42). Kandaki CRP seviyeleri, inflamasyonun varlığını ve şiddetini belirleme konusunda yaygın bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Özellikle, CRP'nin yükselmiş düzeyleri, enfeksiyonlar, doku hasarı, romatoid artrit gibi inflamatuvar durumlar, VTE ve kardiyovasküler olaylar gibi bir dizi hastalıkla ilişkilendirilmiştir (43).

CRP doku faktörü sentezini artırır, homeostazı aktifleştirir ve fibrinolizi etkileyebilir; bu da VTE gelişimindeki mekanizmalardan sayılmaktadır (44). Birçok çalışma, PTE vakalarında hastaların CRP düzeylerinin artmış olduğunu göstermiş ve bu artışın, tromboembolik olayların şiddeti ve prognozu ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (38, 39, 45, 46).

Troponin, Natriüretik Peptidler (BNP VE Pro-BNP)

Pulmoner tromboemboli için biyobelirteçler arasında sayılan troponin, miyokard hücrelerine spesifik bir enzimdir ve iskemik hasara bağlı oluşan miyokardiyal nekrozun bir göstergesidir. Masif ve submasif PTE vakalarında troponin düzeylerinin artış gösterdiği bilinmektedir. Özellikle masif PTE durumlarında, sağ kalbin iş yükü artar ve bu durum miyokardda hasara yol açabilir. Bu hasar, troponin gibi kardiyak belirteçlerin kanda artmasına neden olur (47). Akut PTE vakalarının %30 ila %60'ında troponin seviyelerinde artış gözlemlenir (48, 49). Bu nedenle, troponin seviyeleri, PTE vakalarının değerlendirilmesinde ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli bir rol

oyunar. Çok merkezli prospektif bir araştırmada, normotansif PTE hastalarında, troponin I seviyelerinin < 14 pg/mL olması, hastane içi olumsuz sonuçlar için %98 negatif prediktif değere sahiptir (50). Ayrıca, yaşa uyarlanmış eşik değerlerin kullanımı (≥ 75 yaş için ≥ 45 pg/mL ve < 75 yaş için ≥ 14 pg/mL) troponin T için negatif prediktif değeri arttırmaktadır (51).

Beyin natriüretik peptid veya NT-proBNP, yüksek ventrikül dolma basıncı varlığında ve miyokardiyal iskemide ventrikül kaslarındaki hücrelerden salgılanır. Bu nedenle, sağ ventrikül kas liflerinde gerilme ve miyokardiyal hipoksemi olduğunda seruma salgılanan BNP miktarı artabilir (52, 53). BNP yüksekliği, PTE tanısı için sınırlı katkı sağlasa bile, sağ ventrikül disfonksiyonu ve erken mortalite ile ilişkilidir (52, 54). Natriüretik peptidlerin plazma seviyeleri, akut PTE'de sağ ventrikül disfonksiyonu ve hemodinamik bozulmanın şiddetini yansıtabilir (55).

Yapılan bir çalışmada, evde tedaviye uygun hastaları belirlemek için NT-proBNP < 500 pg/mL eşik değerinin kullanılması önerilmiştir (56). Ancak, erken olumsuz sonuçları daha iyi önlemek amacıyla prognostik özgüllüğü artırmak için daha yüksek eşik değerlerin (≥ 600 pg/mL) daha uygun olabileceği düşünülmektedir (57).

2.4.4 Görüntüleme Yöntemleri

Elektrokardiyografi (EKG)

EKG bize hem PTE varlığında kardiyak etkilenme hakkında bilgi verir hem de dispne ve başta göğüs ağrısının sık bir nedeni olan akut miyokardiyal enfarktüs ile perikardiyal tamponad, perikardit vb. diğer kardiyak patolojilerin ayırıcı tanısında yardımcı olur (1).

PTE'li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları Tablo 6'da gösterilmiştir (58).

Tablo 6. PTE’li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları

Sinüs taşikardisi
Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3) DIII ve AVF’de Q dalgası
V1’de QR
Sağ aks sapması
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’de ST yükselmesi

Akciğer Grafisi

Pulmoner emboli şüphesiyle değerlendirilen hastalarda, akciğer grafisi genellikle kolay ve erişilebilir bir yöntem olup, diğer alternatif tanıları (pnömoni, pnömotoraks, plevral efüzyon vb.) ayırt etmek için kullanılır. PTE tanısı konan hastaların yaklaşık %20-25’inde akciğer grafisinde herhangi bir belirti bulunmamaktadır. Ancak, akciğer grafisinde herhangi bir anormallik görülmemesi, PTE olasılığını tamamen dışlamaz. PTE’li hastalarda görülebilecek akciğer grafisi bulguları Tablo 7’de gösterilmiştir (1).

Tablo 7. PTE’li hastalarda görülebilecek akciğer grafisi bulguları

Çizgisel (subsegmental) atelektazi
Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)
Plevra sıvısı
Diyafragma yükselmesi
Pulmoner arter genişlemesi
Ani damar kesilmesi
Sağ ventrikül belirginleşmesi
Lokal damarlanma azalışı – Saydamlık artışı (Westermarck işareti)

Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA)

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi günümüzde PTE’nin tanısında yeri çok önemlidir. BTPA’nın noninvaziv olması, kısmen ulaşılabilir olması ve sonuca hızlı ulaşılması bunda etkindir (59). Bunun dışında BTPA’nın diğer bir avantajı ise PTE’li dışında diğer patolojileri de gösterebilmesidir (pnömoni, plevral efüzyon, pnömotoraks vb.) (60).

Toplam 4.392 hastayı içeren 16 çalışmanın meta-analizinde BTPA’nın duyarlılığı %94 (%95 GA %89-97) ve özgüllüğü %98 (%97-99) olarak bulunmuştur (61). Multidetektör BTPA’lar pulmoner arter dallarını, segment ve subsegment düzeylerine kadar varsa trombüslerle birlikte gösterebilirler (62-64). Ancak BT kullanımının artmasıyla insidental subsegmental trombüslerin saptanması da artmıştır. Bu da fazla teşhis (overdiagnosis) sorununa neden olarak asemptomatik hastalarda insidental saptanan subsegmental trombüslerin dahi tedavi edilmesine neden olmuştur. Bu nedenle doğru hasta seçimi için BTPA çekimi kararında, klinik olasılık skorları ve D-dimer testi sonuçları dikkate alınmalıdır. Klinik olasılık skorlaması düşük veya orta olgularda BTPA’nın normal raporlanması PTE’yi dışlamak için yeterlidir (%96, %89) (3). Yüksek klinik olasılık durumunda BTPA’nın negatif öngörü değeri %60’tır (60). Bu

grupta BTPA normal değeriendirilse bile ek tetkiklerin yapılması gerekmektedir (3).

BTPA sırasında ortalama 10 msv radyasyona maruz kalınmaktadır. Bu nedenle 30 yaş altı kadınlarda ve gebelerde tekrarlayan çekimlerden kaçınılmalı, kreatinin klirensi <30 ml/dakika olan böbrek yetmezliği olan hastalarda ise BTPA tercih edilmemelidir (1).

Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi (V/Q)

Ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisi akciğerin perfüzyonu ve ventilasyonu birbiri ile karşılaştırarak yorum yapan bir görüntüleme yöntemidir. PTE şüphesinde BTPA kullanıma girmeden önce daha fazla kullanılmaktaydı. Günümüzde BTPA kadar sık kullanılmamaktadır-ve ulaşılabilirliği de daha azdır (1).

V/Q sintigrafisi PTE tanısında duyarlı fakat özgül olmayan bir yöntemdir (65). Perfüzyon sintigrafisi normal olan düşük ve orta klinik olasılıklı olgularda, daha fazla test yapılmadan PTE tanısının dışlanması önerilir (%95-%98) (3). Normal V/Q sintigrafi bulguları saptanan olgularda PTE riski < %1 bulunmuştur. BTPA yapılamayan merkezlerde, böbrek fonksiyon bozukluğu ve alerjik reaksiyon gibi nedenlerle kontrast verilemeyen veya gebelik nedeniyle radyasyon kontrendikasyonu olan hastalarda tercih edilmektedir (66).

V/Q sintigrafisi The European Association of Nuclear Medicine (EANM)'nin 2019 da güncellenen rehberine göre yorumlanmaktadır ve Tablo 8'de detaylı gösterilmiştir (67).

Tablo 8. V/Q sintigrafisi yorumlanmasında 2019 “The European Association of Nuclear Medicine (EANM)” rehberi önerileri

PTE var: Pulmoner vasküler anatomi izlenerek, bir segmental veya 2 subsegmental uyumsuz V/Q defekti
PTE yok: Akciğerin normal anatomik sınırlarında normal perfüzyon paterni mevcut Uyumsuz defekt olmadan farklı boyutlarda, şekilde veya sayıda uyumlu veya tersine dönmüş V/Q defektleri Herhangi bir lobe, segmental veya subsegmental patern izlemeyen uyumsuz defektler
PTE için tanısız değil: Herhangi bir akciğer hastalığı paterni ile uyuşmayan yaygın V/Q anormallikleri

Yapılan prospektif çalışmalarda V/Q sintigrafisinin normal olduğu durumlarda antikoagülanın kesilebileceği gösterilmiştir. Aynı zamanda PİOPED II çalışmasında da V/Q sintigrafisinin PTE açısından yüksek olasılıklı olarak yorumlandığı durumların PTE varlığını doğruladığı gösterilmiştir (%96) (65).

Ekokardiyografi (EKO)

Ekokardiyografi, hem sağ atriyumda, veya pulmoner arterlerin merkezinde trombüs görülmesi gibi direkt, sağ atrium genişlemesi gibi indirekt bulgular ile PTE tanısının belirlenmesinde, hem PTE mortalite riskinin değerlendirilmesinde, hem de bu hastaların takibinde kullanılabilir (68). Şok tablosu ile acil servise gelen masif emboliden şüphelenilen ve BTPA çekilemeyen olgularda yapılacak ilk inceleme EKO olmalıdır. Yatak başında gerçekleştirilen ekokardiyografi sırasında, sağ ventrikül disfonksiyonunun tespiti veya PTE için daha özgün bulguların varlığı (D bulgusu, 60/60 belirtisi, McConnell işareti, TAPSE azalması, sağ kalpte trombüs), bu duruma neden olabilecek diğer durumların dışlanması, acil reperfüzyon tedavi kararı için yararlı olacaktır (1). EKO’da, diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının ≥ 0.9 olması, mortalite için bağımsız bir risk

faktörü olarak tanımlanmıştır (69). Bu parametrenin PTE varlığı açısından duyarlılığı %55 ve özgüllüğü ise %86'dır (70).

Sağ ventrikülün özel anatomisi dikkate alındığında, sağ ventrikül boyutu veya işlevi ile ilgili hızlı ve güvenilir bilgiler sunan spesifik bir ekokardiyografik parametre bulunmamaktadır. Bu nedenle, PTE tanısında ekokardiyografik kriterler, farklı çalışmalar arasında çeşitlilik göstermektedir. Raporda belirtilen %40-50 negatif prediktif değeri nedeniyle, negatif bir sonuç PTE'yi dışlamayabilir (71, 72). PTE tanısı konulan hastalarda, %25'in üzerinde sağ ventrikül dilatasyonu tespit edilebilir (73). Bu olgularda, alt ekstremit venöz kompresyon doppler ultrasonografi (KDU) ile EKO'nun birlikte kullanımı spesifiteyi arttırabilir. Ekokardiyografide sağ ventrikül yetmezlik bulguları olmazken, venöz KDU normal ise hemodinamik bozukluk olarak PTE %96 oranda dışlanır (1).

Submasif PTE vakalarında sağ ventrikül dilatasyonu, erken mortalite riskini belirleyebilen bir durumdur. Antikoagülan tedavi altında izlenen orta-yüksek riskli hastalardan bazıları, takipte hemodinamik olarak kötüleşip yüksek riske grubuna geçmesi nedeniyle antikoagülan tedavi yerine trombolitik tedavi önerilebilecek bir alt grup oluşturur (74). Erken mortalite riskinin yüksek olduğu bu alt grubun tanımlanmasında ekokardiyografik incelemenin önemli bir rolü vardır.

PTE'de saptanabilecek EKO bulguları Tablo 9'da detaylı şekilde gösterilmiştir (68).

Tablo 9. Pulmoner tromboemboli’de saptanabilecek EKO bulguları

EKO bulguları	Duyarlılık	Özgüllük
Pulmoner ejeksiyon akselerasyon zamanının <60 ms olması ile zirve sistolik triküspit kapak gradyanının <60 mmHg olmasının kombinasyonu (“60/60” belirtisi)	13–51%	69–98%
Sağ ventrikül serbest duvar kontraktilesinin sağ ventrikül apeksine kıyasla baskılanmış olması (Mcconnell işareti)	22–35%	97–100%
Triküspit anülüsün sistolde apikale yer değiştirmesi (TAPSE azalması)	66–88%	73–85%
Sağ ventrikül dilatasyonu	55%	86%
Septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon	28–47%	93–96%

PTE hastalarının takibinde de EKO çok önemlidir. Akut hastalıktan 3-6 ay sonra takip önerilir (75).

Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

Kanıtlanmış PTE vakalarının %70'inde DVT saptanmıştır (76). DVT tanısı için kontrast venografi, uzun süre altın standart test olarak kabul edilmiştir. Ancak günümüzde daha kolay ulaşılabilen, non-invaziv, herhangi bir komplikasyona neden olmayan alt ekstremitte venöz kompresyon doppler ultrasonografi sıklıkla kullanılmaktadır (1). KDU ile doğrulanmış tek tanısal kriter, pıhtının varlığını gösteren venin yetersiz kompresyonudur (77). Akış ölçümleri güvenilir değildir. KDU'da pozitif proksimal DVT varlığı, PTE için yüksek pozitif prediktif değere sahiptir. Proksimal semptomatik DVT'lerde KDU'nun sensitivitesi >%90 ve spesifitesi %95'tir (76). PTE'li hastalarda DVT tespiti tedavi başarısında, takip ve tedavi düzenlemelerinde önemlidir (78). KDU özellikle PTE şüphesi olan gebe hastalarda ve acil servise başvuran hemodinamik instabilitesi olan hastalarda yatakbaşı EKO ile kullanıldığında avantaj sağlar. Eğer alt ekstremitte KDU sonucu, PTE şüphesi bulunan hastada pozitifse, daha fazla değerlendirme gerekmeksizin antikoagülan tedavi başlanabilir (79, 80).

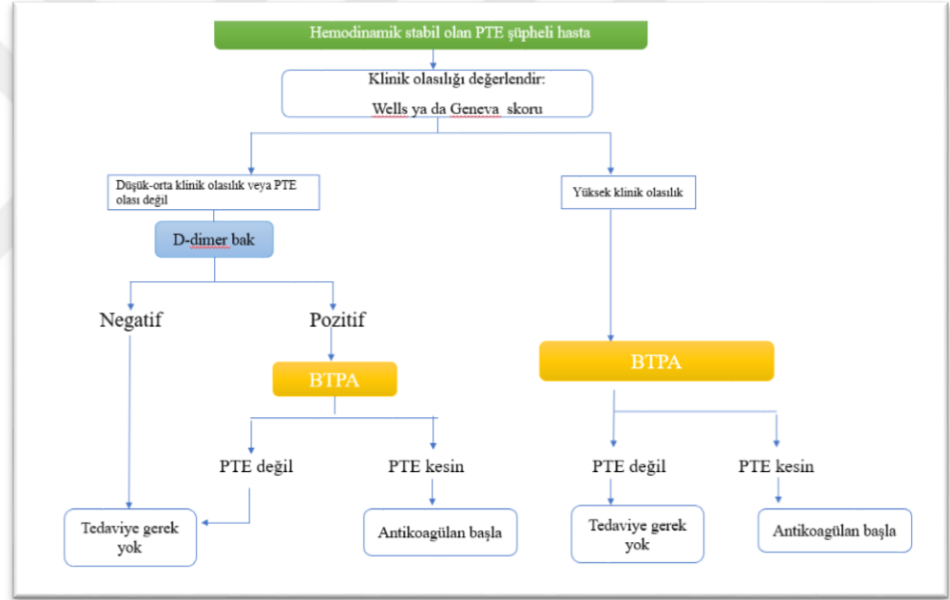
Pulmoner Anjiyografi

Geçmiş yıllarda, akut PTE tanısı için konvansiyonel pulmoner anjiyografi "altın standart" olarak kabul edilirdi. Ancak, daha az invaziv olan BTPA yönteminin benzer tanısal doğruluğa sahip olması nedeniyle günümüzde pulmoner anjiyografi nadir kullanılmaktadır (81). Pulmoner anjiyografide prosedüre bağlı %0.5 mortalite, %1 ölümcül olmayan majör komplikasyon ve %5 minör komplikasyon bildirilmiştir. Pulmoner anjiyografi pulmoner arter dallarına direk olarak kontrast madde verilmesi ve dijital teknolojik yöntemlerle görüntülerin alınmasına dayanmaktadır. Yüksek klinik olasılığa sahip hastalarda non-invaziv tanı yöntemleriyle PTE tanısının dışlanamadığı durumlarda endikedir. Dijital anjiyografinin nadir görülen komplikasyonlarına rağmen, bu prosedür pahalıdır, önemli kişisel değerlendirme farklılıklarına sahiptir ve uygulama deneyimi gerektirir (1).

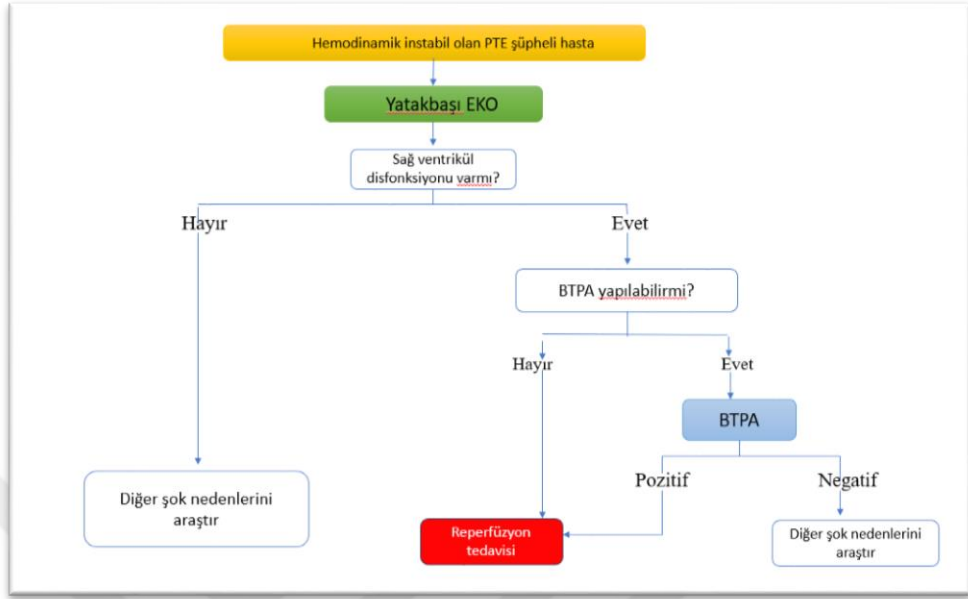
2.5 Pulmoner Tromboembolide Tanısal Algoritmalar

Pulmoner emboli tanısını koymak için, klinik değerlendirmeler, plazma D-dimer ölçümleri ve görüntüleme testlerinin çeşitli kombinasyonları kullanılmaktadır. Bu stratejiler, PTE şüphesiyle acil servise veya hastaneye başvuran hastalarda ve son zamanlarda birinci basamak sağlık kuruluşlarında test edilmiştir (27, 82, 83).

Hemodinamisi stabil ve stabil olmayan hastalara tanısal yaklaşım algoritmaları şekil 2 ve 3’de gösterilmiştir (3).



Şekil 2. Hemodinamik stabil olan PTE şüpheli hastaya yaklaşım



Şekil 3. Hemodinamisi instabil PTE şüpheli hastaya yaklaşım

2.6 Pulmoner Tromboembolide Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi

Akut PTE olgularında tedavi yaklaşımının doğru bir şekilde belirlenebilmesi için, en önemli adım "risk değerlendirme"dir. Burada belirtilen "risk," akut PTE ile ilişkili mortalite riskini ifade etmektedir (1).

Mortalite sınıflaması için hastanın hemodinamik olarak stabilitesi, sağ ventrikül disfonksiyonunun değerlendirilmesi, kandaki kardiyak belirteçlerin değeri ve PTE'nin prognozunu öngörmeye yardımcı olan klinik skorlama sistemi kullanılır (84).

Akut PTE tanısı konulan hastanın erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak sınıflandırılması, tedavi seçeneklerini (antikoagülan/reperfüzyon) ve doğrudan prognozunu belirler (3).

PTE şüphesi olan tüm hastalarda öncelikle hastanın hemodinamik olarak stabil olup olmadığı belirlenmelidir. Hemodinamik instabilite tanımını karşılayan kavramlar Tablo 10’da gösterilmiştir (1).

Tablo 10. Pulmoner tromboembolizmde hemodinamik instabilite tanımı

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

PTE’nin mortalite riskinin değerlendirilmesinde pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI) ve basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi (sPESI) skorlamaları kullanılmaktadır. PESI skorlaması ile yapılan validasyon çalışmasında düşük riskli grupta (Sınıf I ve II) erken mortalite %0.7 ve %1.2 iken, yüksek riskli grupta (Sınıf III-V) sırasıyla %4.8, %13.6 ve %25 olarak bildirilmiştir (85). Daha az karmaşık ve daha az sayıda parametreyi içeren sPESI, PESI indeksi ile aynı etkinlikte bulunmuştur (85, 86). sPESI’nin değeri 0 ise, düşük riski; sPESI değeri 1 veya daha fazla ise yüksek riski göstermektedir. Tablo 11’de PESI ve sPESI sınıflandırılması gösterilmiştir (1).

Tablo 11. PESI ve Basitleştirilmiş PESI Sınıflandırması

DEĞİŞKEN	PESI	sPESI
Yaş	Yaş / Yıl	1 (Yaş > 80)
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser öyküsü	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1*
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10	
Nabız ≥ 110 /dakika	+20	1
Sistolik kan basıncı <100 mmhg	+30	1
Solunum hızı ≥ 30 /dakika	+20	
Vücut ısı <36°C	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
Arteriyel O ₂ saturasyonu <%90	+20	1
* Kronik kardiyopulmoner hastalık (Birinin varlığında 1 puan alır)		
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

Hastalığın mortalite riskine göre sınıflandırılmasında PESI ve sPESI'ye ek olarak hastanın vital bulguları, kardiyak troponin, BNP ve EKO'da sağ kalp yetmezlik bulguları kullanılır. Tablo 12'de 30 günlük mortalite risk sınıflaması gösterilmiştir (1).

Tablo 12. Akut PTE olgularında erken mortalite riskine göre sınıflama

		Risk Belirteçleri			
30 Günlük Mortalite Riski		Hemodinamik instabilite	PTE şiddetinin klinik parametreleri/ komorbiditePESI sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1	TTE veya BT anjiyoda sağ ventrikül işlev bozukluğu	Artmış kardiyak troponin seviyeler
Yüksek		+	(+)	+	(+)
Orta		+	(+)	+	(+)
Orta-Düşük	Orta-yüksek	-	+	+	+
	Orta-düşük	-	+	Birisi (+) veya ikisi de (-)	
Düşük		-	-	-	Değerlendirme gerekmez İstenmiş ise negatif olmalı
PTE: Pulmoner tromboembolizm, PESI: Pulmoner embolizm şiddet indeksi, sPESI: Basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi, TTE: Transtorasik ekokardiyografi, BT: Bilgisayarlı tomografi.					

2.7 Riske Göre Tanı Ve Tedavi Yaklaşımı

Düşük riskli hastalar: Akut PTE hastalarının %80'i başvuru sırasında normotansiftir. Hemodinamik olarak stabil olan düşük riskli hastalar; hastaneden erken çıkarılabilecekleri gibi, başlangıçtan itibaren antikoagülan ilaçlarla evde de tedavi edilebilirler. Bu grupta erken mortalite oranı %1'in altındadır (3).

Orta Riskli Hastalar: Submasif veya orta riskli PTE olarak tanımlanan durumlarda, daha ciddi hipoksemi ve daha yaygın tromboz yükü ile karşılaşılır. Orta riskli olgularda, sağ ventrikül disfonksiyonu ve pozitif kardiyak biyobelirteçlere sahip olanlar, orta-yüksek riskli alt grupta değerlendirilir. Bu

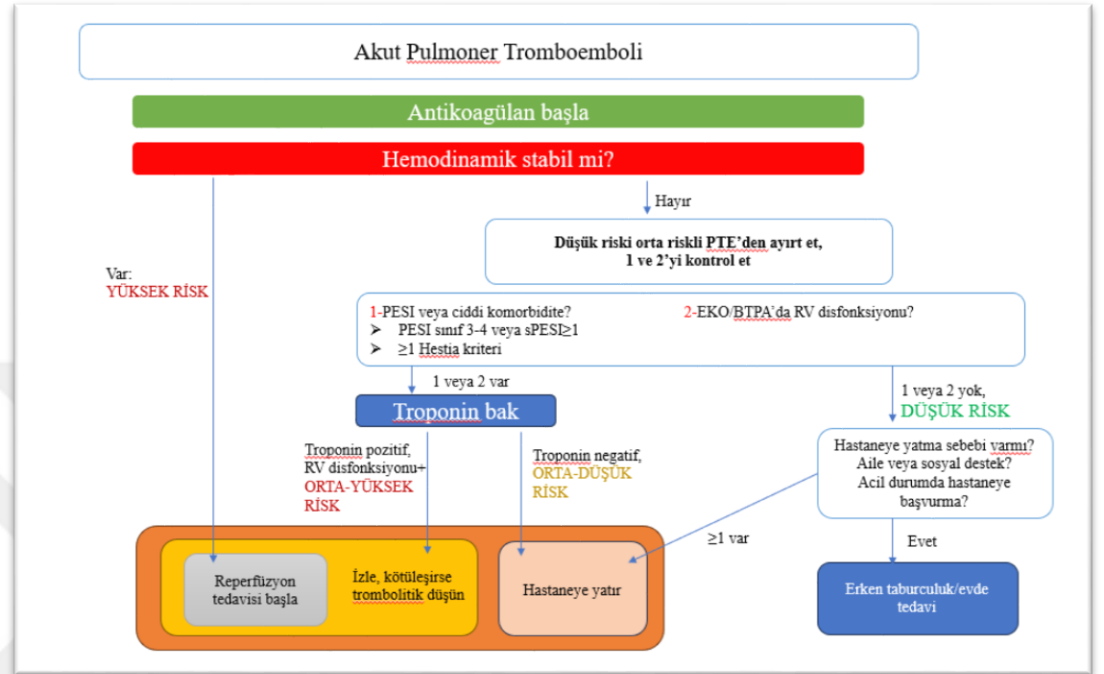
gruptaki hastaların antikoagölan tedavi altında yakın takibi önerilir. Hemodinamik bozukluk bulguları ortaya çıkmaya başladığında ise reperfüzyon tedavisi düşünülmelidir (87). Ayrıca, bu durum 30 günlük mortalite artışı ve PTE nüksü ile ilişkilidir (1). Bu grupta mortalite oranı %5 ile %15 arasında değişmektedir (3).

Yüksek riskli hastalar: Şok veya hipotansiyon nedeniyle hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar doğrudan yüksek riskli gruba girerler. PTE tanısı konulduğunda, doğrudan reperfüzyon tedavisi uygulanır. Bu hastalar, akut PTE olgularının %5'inden azını oluşturur (88). Hipotansif PTE olgularında erken hastane mortalitesi en az %15'tir (89).

PTE tedavisinin hedefi, kardiyopulmoner desteği sürdürmek, reemboli riskini önlemek için antikoagölan tedavi uygulamak ve gerekli durumlarda pulmoner arterin reperfüzyonunu sağlamaktır (90).

PTE tanısı konulan hastaların erken dönem (ilk 30 gün) mortalite riskini değerlendirmek, yüksek, orta veya düşük risk kategorilerine ayırmak, tedavi seçeneklerini belirlemek açısından kritiktir (91).

Riske göre önerilen tedavi stratejisi, Şekil 4'te görülmektedir (3).



Şekil 4. Riske göre önerilen tedavi stratejisi

Tanı konulduğunda, önceden düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya standart heparin (SH) ile başlanan akut tedavi, en az beş gün boyunca devam etmelidir. Sonrasında idame tedavi (sekonder profilaksi) (oral antikoagülanlar veya subkutan) DMAH ile en az üç ay boyunca devam edilir. Orta-düşük ve düşük riskli hastalarda tedaviye direkt etkili oral antikoagülanlar (DOAK) ile başlanabilir (92). Başlangıç tedavisi, rivaroksaban için üç hafta, apiksaban için yedi gündür. Eğer hastanın başlangıç tedavisi DOAK (rivaroksaban veya apiksaban) ile yapıldıysa, idame tedavisi de aynı ilacın idame dozu ile devam eder. Antikoagülan tedaviye kontrendikasyon varsa, vena kava inferiyora filtre takılması önerilir (93).

Günümüzde düşük riskli hastaların hastaneye yatırılmadan evde de tedavi edilebileceği rehberlerce belirtilmektedir. Prospektif kohort tedavi çalışmaları ve meta-analizlerde, komplikasyon riski düşük nonmasif PTE hastalarında ayaktan

tedavi ile hastanede yatarak tedaviyi karşılaştırdığında, tedavi etkinliği ve güvenlik (nüks, kanama ve mortalite) açısından anlamlı bir fark olmadığını rapor edilmiştir (94, 95). Bu hastalarda erken taburculuk ve ayaktan tedavi kararı için sPESI, PESI skoruna ek olarak Hestia dışlama kriterleri kullanılmaktadır. PESI ve sPESI kriterlerinin tek başına kullanılması yerine, Hestia kriterleri ile birlikte kullanılması önerilmektedir (96). Hestia kriterlerden birinin varlığı, hastanın tedavi alması için hastaneye yatırılması gerektiğini gösterir. Evde tedavi için tüm kriterlerin hiçbirinin olmaması gereklidir. Hestia kriterleri kullanılarak 24 saat içinde taburcu edilip ayaktan tedavi uygulanan 297 hastayı içeren tek kollu bir tedavi çalışmasında erken mortalite saptanmamış, ancak üç aylık VTE nüksü %2 olarak rapor edilmiştir (97). Tablo 13'de Hestia kriterleri gösterilmiştir (1).

Tablo 13. Hestia dışlama kriterleri

Stabil olmayan hemodinami (sistolik TA <100 mmhg, NDS> 100/dakika)
Trombolitik veya embolektomi gereksinimi
Aktif kanama veya yüksek kanama riski
24 saatten fazla oksijen gereksinimi (sao2> %90 için)
Antikoagülan tedavi sırasında PTE tanısı konulması
Ağrı için intravenöz tedavi gereksinimi (> 24 saat)
Hastane tedavisi için medikal ve sosyal nedenlerin varlığı
Kreatinin klirensi <30 ml/dakika
Ciddi karaciğer yetersizliği
Gebelik
HİT öyküsü

PESI sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1 ve ekokardiyografi ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan orta riskli hastalarda troponin seviyelerine bakılır. Troponin pozitif veya negatif sonucuna göre, orta-yüksek ve orta-düşük riskli olarak ayrılan hastalarda tedavi stratejisi farklılık gösterir (1). Orta riskli hastalar öncelikle yatarak tedavi edilmelidir. Orta-düşük riskli hastalarda öncelikli olarak DMAH başlanılmalıdır. İlk 24 saat içinde tedaviye K vitamini antagonisti

eklenmeli ve INR aralığı 2-3'e ulaşınca kadar günlük takip edilmelidir. INR 2-3 arasına ulaştığında, DMAH kesilerek tedavi K vitamini antagonisti ile devam etmelidir. K vitamini antagonistlerine alternatif direk oral antikoagülanlardır.

Orta-yüksek risk grubundaki hastaların antikoagülan tedavisi altında yakın takip edilmesi gereklidir. Bu hastalar için, klinik bozulmanın en sık görüldüğü dönem olan ilk 2 ile 3 gün boyunca SH ile antikoagülasyon yapılması avantajlı olabilir (87). Bu grupta hemodinamik dekompanseasyon oluşması halinde, trombolitik tedavi için değerlendirilmelidir. Buna tedavinin bir üst basamağa taşınması anlamında kullanılan eskalasyon tedavisi de denir. Yaşlı ve kanama riski yüksek, trombolitik tedaviye kontrendikasyonu olan olgularda alternatif olarak perkütan kateter tedavisi veya cerrahi embolektomi uygulanabilir (1).

Yüksek riskli PTE şüphesi bulunan hastaya, standart heparin (80 IU/kg intravenöz) ile birlikte destek tedavisi başlanır. Destek tedavisi: oksijen, 200-500 mL intravenöz laktatlı ringer veya serum fizyolojik, inotropik ve/veya vazopressör ajanlar ve gerektiğinde entübasyon/mekanik ventilasyonu içerebilir. Destek tedavisine rağmen hemodinami stabil hale gelmezse akciğer perfüzyonunun yeniden sağlanması önemlidir ve bu amaçla kullanılan tedavi yöntemleri "reperfüzyon tedavisi" olarak adlandırılır. Reperfüzyon tedavi seçenekleri, sistemik trombolitik uygulama, perkütan kateter teknikleri ile embolektomi veya cerrahi embolektomidir. Kontrendikasyon bulunmadığı durumlarda, sistemik trombolitik tedavisi öncelikli seçenektir. Trombolitik tedaviye kontrendikasyonu olan hastalara, alternatif reperfüzyon tedavileri olarak cerrahi veya kateter embolektomi önerilir (1).

Reperfüzyon tedavisi ve hemodinamik stabilizasyonun ardından, hastanın klinik durumuna göre belirlenen bir süre içinde, SH'den oral antikoagülanlara geçiş yapılmalıdır (1)

2.8 Pulmoner Tromboembolide Kullanılan Antikoagülanlar Ve Diğer Tedavi Seçenekleri

PTE’de tedavi seçenekleri 4 gruba ayrılmaktadır:

1. Antikoagülan tedavi

Standart heparin (SH)
Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)
İndirekt FXa inhibitörleri – Fondaparinux
Vitamin K antagonistleri (VKA)
Direkt oral antikoagülanlar (DOAK)
Parenteral direk trombin inhibitörleri
Danaparoid

2. Reperfüzyon tedavisi

Trombolitik Tedavi
CerrahiEmbolektomi
Kateter Trombektomi

3. Vena cava inferior filtreleri

4. Destek tedavisi

2.8.1 Antikoagülan Tedavi

Pulmoner Emboli tedavisinde kullanılan antikoagülanlar, Standart heparin ya da fraksiyone olmamış heparin (UFH), Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), İndirekt FXa inhibitörleri (Fondaparinux), Vitamin K antagonistleri (VKA), Direkt oral antikoagülanlar (DOAK) ve Parenteral direk trombin inhibitörleridir. Bu tedavilerin uygulama şekli, avantajları ve dezavantajları Tablo 14’de görülmektedir.

Tablo 14. Önerilen antikoagülan tedavilerin özellikleri

Antikoagülanlar	Uygulama şekli	Avantajlar	Dezavantajlar
Standart heparin	I.V. veya subkutan	Hızlı başlangıç, yarı ömrü kısa, protamin sülfatla antidotu mevcut	aPTT izlemesi gerektirir, parenteral uygulama
DMAH	Subkutan	Daha uzun etki süresi, düzenli dozaj	Böbrek fonksiyonlarına bağlı doz ayarlaması gerekebilir
Direkt faktör Xa inhibitörleri (DOAK)	P.oral	Sabit doz, düzenli izleme	İlaç maliyeti, renal yetmezlik durumunda dikkatli kullanım
Vitamin K antagonistleri	P.oral	Uzun süreli tedavi için uygun, düzenli izleme	İlaç etkileşimleri, INR izlemesi gerektirir
Fondaparinux	Subkutan	HİT’de kullanılır	Kiloya göre doz ayarlama yapılmalıdır

Standart Heparin

Faktör Xa ve trombine dolaylı olarak antitrombin üzerinden etki etmektedir. Antikoagülan etkisinden bağımsız bir mekanizma ile trombositleri ve endotel hücrelerini etkileyerek kanamaya neden olabilir. İntravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Plazma yarılanma ömrü, doza bağlı olarak 30 dakika ile üç saat arasında değişir. Heparin, kısa yarı ömrü, etkinliğinin aPTT ile izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesi gibi özelliklere sahip olduğu için, kanama riski yüksek hastalarda DMAH’a göre daha avantajlıdır. UFH, kreatin klirensi ≤ 30 ml/dk olan hastalarda ve obezitesi olan hastalarda, aynı zamanda, trombolitik tedavi verilen ve embolektomi planı olan hastalarda tercih edilmektedir (1). Heparin tedavisi kontrendikasyonları Tablo 15’de gösterilmiştir (1).

Tablo 15. Heparin tedavisi kontrendikasyonları

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

Başlangıçta yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin intravenöz bolus şeklinde uygulanır. Daha sonra, 18 IU/kg/saat veya 1300 IU/saat hızında, %5'lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyona geçilir. Takipte aPTT ile yakından izlenmelidir (98). Toplam günlük doz 35,000 (IU) aştığında, kanama riski belirgin olarak artmaktadır ve bu dozda aPTT hedef aralığa girmiyorsa “heparin direnci” akla gelmelidir. aPTT istenen düzeye ulaşınca kadar ilk 24 saat boyunca her altı saatte bir aPTT değeri ölçülür. aPTT istenen düzeye ulaşıldıktan sonra günlük ölçüme geçilir (1).

Heparinin en yaygın görülen yan etkisi kanamadır. Heparin, plazma proteinlerine, trombositlerden salınan proteinlere (Platelet Faktör 4: PF4) ve endotel hücrelerine bağlanarak etki gösterir. Bu durum tedavi sırasında etkin dozda farklılıklara ve heparine bağlı trombositopeni (HİT) gibi tromboz ile ilişkili komplikasyonlara neden olabilir (1). Heparin osteoblast oluşumunu baskımlarken, osteoklastları aktifleştirerek kemik kaybını artırır (99).

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)

Faktör Xa, üzerinden etki etmekte olup, SH'nin depolimerizasyonu ile elde edilirler. DMAH'ların standart heparinden farklılığı, faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilme kapasiteleridir. DMAH'lar standart heparinle

karşılaştırıldığında daha iyi bir biyoyararlanıma sahiptir ve yarılanma süreleri daha uzundur (2-4 kat). Eliminasyon yarı ömrü 3-6 saat arasında olup, standart heparinden farklı olarak dozdan bağımsızdır. Bu yüzden DMAH'lar kiloya uygun dozda laboratuvar izlem gerektirmeden uygulanabilir (1). Hem başlangıç hem idame tedavisinde kullanılan bu ilaç, subkutan yolla vücut ağırlığına göre uygulanır. Profilaksi amacıyla kullanılan dozları ise sabittir.

Obez hastalar, böbrek yetmezliği (özellikle kreatinin klirensi <30 ml/dak) olanlar ve gebeler dışındaki hastalarda monitorizasyon gerekmemektedir. Vücut ağırlığı 50 kg'ın altında veya 100 kg'ın üstündeki hastalarda DMAH dozu, plazma anti-faktör Xa düzeyi ile kontrol edilmelidir (100). Yapılan bir meta-analizde, DMAH'ların majör kanama ve nüks açısından daha avantajlı olduğu belirtilmiştir (101). Bu doğrultuda, en son yayınlanan rehberler de dahil olmak üzere, akut PTE tedavisinde DMAH'ların SH'ye tercih edilebileceği ifade edilmektedir (3, 102, 103). DMAH'ların gebelik dönemi ve emziren annelerde güvenle kullanılabileceği vurgulanmaktadır (1).

Türkiye’de bulunan DMAH ilaçları ve dozlar Tablo 16’da gösterilmiştir (1).

Tablo 16. Türkiye’de bulunan DMAH ilaçları ve dozlar

DMAH	DOZ	HEDEF Anti-Xa (U/ml)
Enoksaparin	1 mg/kg/12 saat ya da 1,5 mg/kg/24 saat (180 mg/gün’ü geçmeyecek)	0,6 – 1
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat ya da 200 IU/kg/24 saat (18000 IU/gün’ü geçmeyecek)	1,05 (Tez doz uygulama)
Nadroparin	85,5 IU/kg/12 saat ya da 171 IU/kg/24 saat (17100 IU/gün’ü Geçmeyecek)	0,6 – 1
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat	0,85
Bemiparin sodyum	115 IU/kg/24 saat	0.54-2.03

Fondaparinuxs

Fondaparinuxs, aktif faktör X'un (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitörüdür.

Günde tek doz subkutan uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez. VTE'nin profilaksisinde ve tedavisinde kullanılabilir. PF4 ile etkileşimi olmadığı için trombositopeniye neden olmaz. Bu nedenle HİT durumunda antikoagülan olarak heparin yerine tercih edilebilir. Ancak, kanama riski DMAH'lardan daha çoktur (1).

Tedavi dozu, vücut ağırlığına bağlı olarak belirlenir. 50 kg'ın altındaki hastalara günde 5 mg, 50-100 kg arasındaki hastalara günde 7.5 mg, 100 kg'ın üzerindeki hastalara günde 10 mg fondaparinuxs uygulanmalıdır. Fondaparinuxs tedavisi, diğer parenteral antikoagüanlar gibi en az beş gün boyunca devam ettirilmelidir (104).

K Vitamini antagonistleri (KVA)

K vitamini antagonistleri (KVA) arasında en yaygın tercih edilen ilaç "varfarin sodyum"dur. Bu ilaç, karaciğerde sentezlenen pıhtılaşma faktörlerini (protrombin/faktör II, faktör VII, faktör IX ve faktör X) K vitamini aracılığıyla inhibe ederek etki gösterir. Genellikle standart heparin veya DMAH tedavisine başlanan ilk 24 saat içinde KVA'ların tedaviye eklenmesi uygun bir yaklaşımdır (1).

Kanama riski düşük olan hastalara varfarin 10 mg dozda başlanabilir. Kanama riski yüksek olan ve > 75 yaş hastalara ise varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması önerilir (3, 105). INR değeri istenen aralığa ulaştığında; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır (1). Varfarin, kanamadan başka, nadir durumlarda karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, alopesi, dermatit ve ürtiker gibi yan etkilere neden olabilir. VKA'lar, özellikle ilk trimesterde olmak üzere gebelikte kullanılmaları mutlak kontrendikedir, çünkü plasentadan kolayca geçebilirler ve teratojenik etkilere sahip olabilirler. VKA'lar birçok ilaç ve besinle etkileşime girebilir. Bu nedenle tedavi sürecinde klinisyenin hastayı bu konuda bilgilendirmiş olması gerekmektedir (1).

Direkt oral antikoagülanlar (DOAK)

Direkt oral antikoagülanlar arasında rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban direkt olarak faktör Xa üzerine etki gösterirken, dabigatran trombin üzerine direkt ve selektif olarak inhibitör etki yapar (106).

DOAK'ların oral kullanımları, hızlı etki göstermeleri, kısa yarı ömürlere sahip olmaları, sabit dozda kullanılmaları, laboratuvar takibi gerektirmemeleri, hasta uyumunun iyi olması, seyrek intrakraniyal kanama riski ve yiyecek/ilaç etkileşimlerinin az olması gibi avantajları var. Ayrıca, yüksek kanama riski olmayan, tedavi takibi açısından uyumlu olan düşük riskli PTE veya DVT'si olan olgularda hastaneye yatmadan ayaktan tedavi amacıyla kullanılabilirler. Öte yandan, bu ilaçların kısa yarı ömürleri nedeniyle bir veya iki doz atlandığında etkilerinin kaybolması, geçerliliği ispatlanmış izlem yöntemlerinin bulunmaması, dozlara sıkı uyum gerekliliği, ciddi karaciğer ve renal yetersizlik gibi özel durumlarda net doz ayarlaması ve yönetim algoritmalarına sahip olmamaları, en önemli dezavantajları arasında yer almaktadır (107, 108). DOAK'ların özellikleri Tablo 17'de gösterilmiştir (1).

Tablo 17. DOAK'ların özellikleri

Parametre	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban	Dabigatran
Hedef	Faktör Xa	Faktör Xa	Faktör Xa	Trombin
Yarılanma ömrü, saat	5-13	8-15	9-11	12-14
Renal eliminasyon	%33	%25	%35	%80
VTE dozu	3 hafta 2 x 15 mg, sonra 20 mg/gün	7 gün 2 x 10 mg, sonra 2 x 5 mg	7 gün IV antikoagülan, sonra 60 mg/gün	5-10 gün IV antikoagülan, 2 x 150 mg
Yiyecek etkileşimi	Yok	Yok	Yok	Yok

2.8.2 Reperfüzyon Tedavisi

Sistemik Trombolitik Tedavi

Sistemik trombolitik tedavi yüksek mortalite riskli ve antikoagülan tedavi altında takipte hemodinamisi kötüleşen orta-yüksek mortalite riskli PTE hastalarında endikedir. Trombolitik ilaçlar, pulmoner perfüzyon, hemodinami, gaz değişimi ve sağ ventrikül fonksiyonlarında hızlı bir iyileşme sağlar (109). Bu iyileşme semptomların başlamasından itibaren ilk 48 saat içinde verildiğinde daha belirgin olsa da, myokard enfarktüsünden farklı olarak 14 gün içinde uygulandığında da faydalı olduğu gösterilmiştir (3, 110). Trombolitik tedavi, sağ ventrikül disfonksiyonunu hızla düzelterek erken dönemde mortaliteyi azaltabilir. Ancak uzun dönemde, PTE nüksü üzerinde bir azalmaya neden olmaz. Bu nedenle, trombolitik ilaçların uzun dönemdeki prognoz ve mortalite üzerindeki etkileri hala tartışmalıdır (89, 111-113).

Masif PTE'nin tedavisinde kullanılan ve en iyi bilinen trombolitik ilaçlar, streptokinaz, ürokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) olarak bilinir. Streptokinaz, antijenik yapıda olduğundan bir defa uygulandıktan sonra altı ay süreyle tekrar kullanılamaz. Öte yandan, rt-PA kısa infüzyon süresine (iki saat) sahip ve etkisi hızlıdır (114). Eğer hipotansiyon veya şok tablosu mevcutsa, hemodinamik düzelmenin hızla sağlanabilmesi için rt-PA tercih edilmelidir (1). Trombolitik tedavi kararı verildiğinde, özellikle streptokinaz ve ürokinaz kullanılacaksa, antikoagülan tedavi kesilmelidir. rt-PA için kesin bir zorunluluk bulunmamaktadır (3). Trombolitik tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda, trombolitik ilacın ikinci kez kullanılması önerilmez. İkinci kez uygulanan trombolitik tedaviye sahip hastalarda mortalite oranı %38, ciddi kanama riski ise %15 olarak bildirilmiştir (115).

İleri yaşlarda trombolitik tedavi düşünülen, yüksek kanama riski olan hastalar, gebeler veya trombolitik tedavi endikasyonu olup rölatif kontrendikasyonu olan hastalarda azaltılmış doz/yarı doz trombolitik kullanımı düşünülebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, azaltılmış doz rt-PA (50 mg/2 saat infüzyon) uygulamasının standart doz kadar etkili olduğunu ve aynı zamanda

kanama açısından daha güvenli olduğunu göstermiştir (1). Yarı doz trombolitik uygulamasının tam doz kadar etkili ve daha güvenli olduğu gözlemlenmiş olmasına rağmen, bu konuda yeterli düzeyde kanıtı sahip olmadığı düşünülmektedir (3, 116).

Trombolitik ajanların özellikleri Tablo 18’de, kontrendikasyonları ise Tablo 19’da gösterilmiştir (3).

Tablo 18. Trombolitik ajanların özellikleri

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

Tablo 19. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları

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

Perkütan Kateter ile Girişimsel Tedavi

Mekanik reperfüzyon, pulmoner artere bir kateter yerleştirilerek femoral yolla gerçekleştirilen bir tekniktir. Pulmoner arterdeki trombüsü mekanik fragmantasyon ve trombüs aspirasyonu gerçekleştirmek için çeşitli tip kateterler kullanılır (1).

Kateterle birlikte trombolizisin uygulandığı yöntemler arasında; kateterle yönetilen trombolizis, ultrason destekli kateterle yönetilen trombolizis (EKOS = ekosonik endovasküler sistem), kateterle yönetilen trombolizise eşlik eden reolitik trombektomi ve kombine teknikler bulunmaktadır (3).

Perkütan kateter ile girişimsel tedavi endikasyonları:

- Kanama riski nedeniyle trombolitik tedavi alamayan
- Trombolitik tedaviye yanıt alınamayan veya kritik durumu sistemik trombolitik tedavinin etkili olma süresini beklemeye izin vermeyen
- Seçilmiş masif veya hemodinamisi bozulma eğilimine giren orta-yüksek riskli PTE'li hastalarda eğer yeterli deneyim mevcutsa, perkütan kateterle girişimsel tedavi yapılarak reperfüzyon tedavisi yapılabilir (1).

Girişimsel tedavilere ait sonuçlar genellikle olgu serilerinden ve kayıt çalışmalarından elde edilmiştir (117, 118) Randomize kontrollü çalışma sayısı sınırlıdır. Çoğu çalışma orta riskli hastalarda yapılmış olup, olgu sayıları kısıtlıdır ve sistemik trombolitik tedavi ile karşılaştırmalı randomize kontrollü çalışma sonuçları mevcut değildir (3, 119-121). Bu nedenle, rehberler tarafından rutin olarak önerilmemektedir (105).

Cerrahi Embolektomi

Trombolitik tedavi ve perkütan kateter ile girişimsel tedavi de uygulanamayan hastaların cerrahi embolektomi endikasyonu vardır (122, 123).

Cerrahi embolektomi uygulanan 214 hastanın veri tabanı analiz edildiğinde, hastane içi mortalite oranının %12 olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, preoperatif dönemde kardiyak arrest gelişen ve resüsitasyon uygulanan hastalarda bu oranın %32'ye yükseldiği gözlemlenmiştir (123).

2.8.3 Vena Kava İnferiyor Filtreleri

Vena kava inferior (VKİ) filtreleri, derin venlerde oluşan pıhtıların akciğer dolaşımına ulaşmasını engelleyerek, dolayısıyla PTE gelişimini önleyen cihazlardır.

Bu cihazlar PTE gelişimini %50 oranında azaltırken, aynı zamanda filtre ile ilişkili yeni derin ven trombozu (DVT) olasılığını %70 artırabilmektedir. Ancak, bu filtrelerin PTE mortalitesi üzerindeki etkisi henüz belirlenmemiştir (124-126). Sekiz yıl süren "PREPIC" çalışmasında, filtrelerin DVT'li hastalarda erken ve geç dönemde DVT'yi artırdığı, toplam VTE sıklığını değiştirmede ve posttrombotik sendrom oluşmasını etkilemediği rapor edilmiştir (127). PREPIC II çalışmasında, VKİ filtrelerinin ve yalnızca antikoagülan tedavinin PTE nüksü, PTE'ye bağlı ölüm ve genel ölüm üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır (128). Üçüncü ve altıncı ay sonuçlarında her iki grup arasında herhangi bir fark bulunmamıştır.

Başlıca üç çeşit vena kava inferior (VKİ) filtresi bulunmaktadır: kalıcı, çıkartılabilir ve geçici. Kalıcı filtreler, çıkartılmamak üzere tasarlanmış olanlardır. Çıkartılabilir filtreler ise isteğe bağlı veya değiştirilebilir olarak da bilinir. Geçici filtreler ise çok kısa süre kullanımlar için uygundur (93, 128).

DVT veya PTE nedeniyle antikoagülan kullanması gereken ancak kontrendikasyon nedeniyle kullanamayan hastalarda ve antikoagülan kullanmasına rağmen erken nüks (<3 ay) olan hastalarda endikedir (3, 129-131).

Filtrenin kırılması, yer değiştirmesi (filtrenin embolizasyonu), filtre perforasyonu (vena kava duvarına saplanması), filtre içi trombozlar ve filtre aksının eğrilmesi, VKİ filtrelerinin potansiyel komplikasyonları arasında yer

almaktadır (1). Dört yıllık bir izleme sürecini içeren bir çalışmada, VKİ filtrelerinin uzun vadeli komplikasyonlarını belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada, filtre kırıklarının %14 oranında, perforasyonun ise çıkartılabilir filtrelerde %70, kalıcı filtrelerde %15 oranında olduğu saptanmıştır (132).

2.8.4 Destek Tedavisi

Oksijen Tedavisi ve Ventilasyon

Hipoksemi, ağır PTE hastalarında, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu nedeniyle ortaya çıkan önemli bir komplikasyondur. Bu hastalarda nazal kanül veya yüz maskesi ile oksijen desteği gereklidir. Tedavi, saturasyonun $\geq$ %90 olacak şekilde uygulanmalıdır (1). Klasik oksijen desteğine yanıt vermeyen ciddi hipoksemi durumlarında, daha ileri oksijen destek tedavileri düşünülmelidir. Bu tedaviler arasında yüksek akımlı oksijen tedavisi (örneğin, yüksek akımlı nazal kanül ile) ve mekanik ventilasyon (noninvaziv veya invaziv) yer almaktadır (1).

Akut Sağ Kalp Yetmezliği Tedavisi

Yüksek mortalite riskli PTE hastalarında, düşük kardiyak debiye bağlı olarak gelişen akut sağ kalp yetmezliği durumlarında, sıvı tedavisi özenle uygulanmalıdır. Hipovolemiyi düzeltmek amacıyla dikkatli bir şekilde sıvı verilmelidir. Aşırı sıvı verilmesi zaten hasar görmüş sağ ventrikül fonksiyonlarını daha da olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, başlangıç sıvı tedavisi, santral venöz basıncın düşük olduğu durumlarda ($<12-15$ cmH₂O) 15-30 dakika içinde ≤ 500 ml olarak sınırlanmalıdır. Daha sonraki sıvı destekleri, hemodinamik ve ekokardiyografik değerlendirmeye dayalı olarak planlanmalıdır (1).

Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyon Desteği (ECMO)

Masif embolilerde, kollaps veya kardiyak arrest durumlarında ECMO kullanımı yardımcı olabilir. ECMO, mekanik ventilasyon desteğinin bir alternatif formudur. Tedaviye yanıtısz/trombolitik tedavi verilemeyen ciddi şok veya kardiyopulmoner arrest gelişen PTE hastalarında, kateter veya cerrahi embolektomiye hazırlık veya zaman kazanma aşamasında düşünölmelidir (133).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tek merkezli ve retrospektif olarak yürütülen bu çalışma, Gazi Üniversitesi Etik Komisyon onayı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, Gazi Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında Pulmoner Tromboemboli (PTE) tanısı konulan veya bölümümüze danışılarak tedavisi planlanan 18 yaş üstü 215 hasta dahil edilmiştir. Gerekli verilerine ulaşılamayan veya eksik bilgileri bulunan hastalar, eşzamanlı akut koroner sendromu, laboratuvar parametrelerinde bozulmaya yol açabilecek hematolojik hastalıkları, terminal dönem kanseri, akut enfeksiyon belirtileri olan hastalar ve gebeler çalışma dışı bırakılmıştır.

Her hasta için aşağıdaki parametreler elektronik dosya verilerinden kaydedilmiştir:

- Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet),
- Sigara kullanım geçmişi (hiç içmemiş olanlar/bırakanlar, aktif içiciler),
- Eşlik eden hastalıkların öyküsü (diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, serebrovasküler olay (SVO), kanser, kronik böbrek yetmezliği (KBY), atriyal fibrilasyon, tiroid disfonksiyonu, bronşektazi),
- PTE risk faktörleri (immobilizasyon, uzun yolculuk öyküsü, kanser, travma, cerrahi geçmiş, oral kontraseptif kullanımı, venöz tromboemboli öyküsü, trombofili öyküsü),
- PTE klinik risk sınıflandırması için sPESI skoru,
- Hemogram ve biyokimya parametreleri (CRP, Albumin, D-dimer, troponin (T), Pro-BNP düzeyi) ve CRP/Albumin oranı,
- Pulmoner BT Anjiyografide enfarkt belirtisinin olup-olmaması,
- EKO bulguları (sistolik pulmoner arter basıncı, sağ kalp boşluklarında genişleme, TAPSE).

Tüm hastalar, mortalite riskine göre düşük riskli, orta-düşük riskli, orta-yüksek riskli ve yüksek riskli olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Mortalite riski,

hastaların hemodinamik durumu, sPESI skoru, kardiyak troponin değerleri ve EKO bulguları temelinde hesaplanmıştır (1, 3). sPESI, hastaların başvuru anındaki klinik parametrelerine dayanarak hesaplanmıştır.

CRP, albümin düzeyleri ve diğer gerekli olan bütün laboratuvar parametreleri, hastaların başvuru anındaki ve PTE tanısı konulduğu zamandaki değerleri kaydedilmiştir. CRP albümin oranı, bu iki biyobelirteç arasındaki oranın hesaplanmasıyla elde edilmiştir.

Hastaların akut ve idame dönem tedavi durumu kaydedilmiştir. Takipte kötüleşen orta-yüksek riskli hastalara ve yüksek riskli hastalara kontrendikasyon bulunmadığı sürece, akut trombolitik tedavi uygulandığı görülmüştür. Diğer hastalara ise akut dönemde DMAH veya standart heparin tedavisi uygulandığı görülmüştür. İdame dönemde ise hastalara endikasyon durumuna bağlı olarak DMAH, DOAK veya varfarin tedavisi tercih edildiği kayıtlarda görülmüştür. Hastaların sonuçları iyileşme, klinik kötüleşme ve ölüm olarak detaylı bir şekilde kaydedilmiştir.

3.1 İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler nicel değişkenler için ortanca (minimum ve maksimum değer) ve ortalama±standart sapma ile verilmiştir. Nitel değişkenlerde ise sıklık ve yüzde ile ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normalliğini belirlemek için, Shapiro-Wilk testi, histogram, kutu-çizgi sonuçları değerlendirilmiştir. Normal dağılım varsayımı sağlanmadığından bağımsız iki grubun dağılımları arasındaki fark Mann-Whitney U testi karşılaştırılmıştır. İkiden fazla bağımsız grup için normal dağılım ve varyans homojenliği varsayımları sağlanmadığından Kruskal-Wallis varyans analizi ele alınmıştır. Gruplar arasında farklılık çıkması durumunda ikişerli karşılaştırmalar Dunn-Bonferroni testi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler için gruplar arası fark ki-kare testi veya Fisher'in Exact testi (ya da bu testin genişletilmiş hali Fisher-Freeman-Halton testi) ile incelenmiştir. İki nicel değişken arasındaki ilişki normal dağılım varsayımı sağlanmadığından Spearman korelasyon katsayısı ile ele

alınmıştır. CRP/albumin oranının orta-yüksek ve yüksek mortalite riskine sahip akut PTE tanılı hastaların ayırt ediciliğini incelemek için ROC analizi yapılmıştır ve eğri altında kalan alan değerlendirilmiştir. Ayrıca, bu iki grubu ayırt etmek için kesim noktası Youden indeksi ile belirlenmiştir. Bütün testlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alındı. İstatistiksel analizler IBM SPSS sürüm 23 kullanılarak yapılmıştır.



4. BULGULAR

1 Ocak 2012-31 Temmuz 2022 tarihleri arasında akut PTE tanısı alan 215 hasta retrospektif olarak tarandı. Hastaların mortalite riski sPESI, Troponin ve

EKO bulgularına göre değerlendirildi. sPESI puanı 0 olan hasta sayısı 47 (%21,8), ≥ 1 puan olan hasta sayısı 168 (%78,2) idi. Çalışmaya alınan 215 hasta mortalite riskine göre 4 gruba ayrıldı: düşük riskli, orta-düşük riskli, orta-yüksek riskli ve yüksek riskli. Hastaların ortalama yaşı $62,9 \pm 15,5$ idi. Ortalama yatış süresi $8,8 \pm 9,5$ gün bulundu. Mortalite gruplarının demografik ve hastalıkla ilgili özellikleri Tablo 20’de gösterilmiştir. Mortalite risk grupları arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p > 0,05$).

Tablo 20. Akut PTE’ li hastaların mortalite gruplarına göre demografik ve hastalıkla ilgili özellikleri

	Düşük risk (n=47)	Orta-düşük risk (n=91)	Orta-yüksek risk (n=59)	Yüksek risk (n=18)
Yaş Ortalama $\pm$ SD	54,8 $\pm$ 19,1	63,6 $\pm$ 13,7	69,4 $\pm$ 12,3	59,3 $\pm$ 12,9
Cinsiyet (n)(%)				
Erkek	24 (%51,1)	37 (%40,7)	23 (%39)	7 (%38,9)
Kadın	23 (%48,9)	54 (%59,3)	36 (%61)	11 (%61,1)
Sigara içme durumu:				
Aktif Sigara içen	25 (%53,2)	37 (%40,7)	15 (%25,4)	4 (%22,2)
Hiç sigara içmemiş	22 (%46,8)	54 (%59,3)	44 (%74,6)	14 (%77,8)
Yatış durumu:				
Yatarak tedavi alan	40 (%85,1)	86 (%94,5)	59 (%100)	18 (%100)
Ayaktan tedavi alan	7 (%14,89)	5 (%5,49)	0	0
Rekürren PTE	4 (%8,5)	9 (%9,89)	10 (%16,9)	0

Hastaların komorbiditeleri arasında en sık Hipertansiyon (HT) (%41,11) saptandı. Tüm komorbiditeler Tablo 21’ de gösterilmiştir .

Tablo 21. Hastaların PTE'ye eşlik eden komorbiditeleri

	Toplam hasta sayısı (n=215)
	(n) (%)
Hipertansiyon	81 (%41,11)
Diabetes mellitus	43 (%20,0)
Koroner arter hastalığı	19 (%8,8)
Konjestif kalp yetmezliği	27 (%12,6)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	26 (%12,1)
Serebrovasküler olay	11 (%5,1)
Kronik böbrek yetmezliği	12 (%5,6)

215 hastanın çalışma verilerine bakıldığında PTE risk faktörleri arasında en sık derin ven trombozu (DVT) 42 (%19,7) olduğu görüldü. Diğer risk faktörleri Tablo 22' de görülmektedir.

Tablo 22. PTE için risk faktörleri

	Toplam hasta sayısı (n=215)
	(n) (%)
Derin ven trombozu	44 (%20,5)
Malignite geçmişi	65 (%30,2)
Uzun Süreli Seyahat (>6 Saat)	22 (%10,2)
İmmobilizasyon	58 (%27,0)
Trombofili varlığı	10 (%4,7)
Yatak İstirahati (Son 4 Haftada>3 Gün)	51 (%23,7)
Östrojen Kullanımı	11 (%5,1)
Operasyon (Son 12 Haftada)	45 (%20,9)
Travma (Son 12 Haftada)	11 (%5,1)

Hastaların 1., 3., 6. aylardaki mortalite oranlarına bakıldı. Ancak retrospektif tarama olması nedeniyle tüm hastaların mortalite bilgisine

ulaşılamadı. 1. ayda toplam 205, 3. ayda toplam 187, 6. ayda toplam 168 hastanın verisine ulaşıldı. Mortalite oranları Tablo 23'te görülmektedir.

Tablo 23. PTE'li hastaların 1., 3., 6. aylardaki mortalite durumu

	(n) (%)
1.ay (n=205)	3 (%1,4)
3.ay (n =187)	1 (%0,53)
6.ay (n =168)	2 (%0,9)

215 hastanın akut ve idame dönem tedavileri değerlendirildi. Hastaların akut ve idame dönemde tedavileri Tablo 24'de görülmektedir. Hastaların akut ve idame dönemde en çok en enoksaparinle tedavi edildiği görüldü.

Tablo 24. Akut PTE hastalarının akut ve idame dönem tedavi yöntemleri

	Toplam hasta sayısı (n =215)
	(n) (%)
Akut dönem trombolitik tedavi	21 (%9,8)
Yarı doz trombolitik tedavi	13 (%62)
Tam doz trombolitik tedavi	8 (%38)
Akut dönem antikoagülan tedavisi	
Enoksaparin	148 (%68,8)
Standart heparin	64 (%29,3)
Rivaroksaban	3 (%1,4)
İdame dönem antikoagülan tedavisi	
Enoksaparin	91 (%42,4)
DOAK (Rivaroksaban, Apiksaban, Edoksaban)	76 (%35,3)
Varfarin	48 (%22,3)

Çalışmaya alınan hastaların CRP, Albümin, D-dimer, Troponin, Pro-BNP biyokimyasal parametreleri tarandı, CAR hesaplandı. Median, minimum-maksimum değerler Tablo 25’te görülmektedir.

Tablo 25. PTE hastalarının biyokimyasal parametreleri

	Toplam hasta sayısı (n=215) (median, min-max)
C-reaktif protein (mg/L)	36 (2,68-198)
Albümin (g/dL)	3,67 (1,38-4,85)
Troponin T (ng/L)	16 (1-428)
D-dimer (ng/mL)	2,43 (0,47-35,20)
Pro-BNP (pg/mL)	385 (4,52-12500)
CRP-Albümin oranı	11,0 (0,57-83,7)

199 hastanın EKO sonucuna ulaşılabildi. EKO sonuçlarından hastaların TAPSE ve sPAB değerleri tarandı. 199 hastada sPAB, 127 hastada TAPSE hesaplanabildiği görüldü. sPAB için median değer 30 (20-91), TAPSE için median değer 20 (9-34) olarak hesaplandı.

Hastaların BTPA’ları tarandığında 85 (%39,5) hastanın enfarkt alanı olduğu görüldü. 130 hastada (%60,5) enfarkt saptanmadı. Enfarkt olan ve olmayan hastaların CRP ve CAR’ın median değerleri Tablo 26’da görülmektedir.

Tablo 26. Enfarkt olan ve olmayan hastaların CRP ve CAR değerleri

	Enfarkt olan (n=85) (median)	Enfarkt olmayan (n=130) (median)	p değeri
CRP	57,14	28,1	0,004
CAR	16,8	7,21	0,003

Mortalite riski gruplarına göre CRP, albümin, CAR, Troponin, D-dimer, Pro-BNP’ nin değerleri hesaplanarak karşılaştırıldı. Belirtilen parametrelerin median, minimum-maksimum değerleri ve karşılaştırma sonuçları Tablo 27’de görülmektedir.

Tablo 27. Mortalite riski grupları arasında CRP, albümin, CAR, Troponin, D-dimer, Pro-BNP

	Düşük risk Median min-max	Orta-düşük risk Median min-max	Orta-yüksek risk Median min-max	Yüksek risk Median min-max	p değeri
CRP	18,0 (3,0-106,0)	34 (2,68-114)	60 (3-134)	68,9 (22-198)	p<0,001
Albümin	3,90 (1,38-4,85)	3,70 (2,40-4,70)	3,5 (2,80-4,50)	3,08 (1,85-4,00)	p<0,001
CAR	4,44 (0,57-23,80)	11,52 (0,60-36,80)	16,47 (0,91-49,44)	21,60 (10,33-83,78)	p<0,001
D-dimer	1,26 (0,60-9,12)	2,43 (0,47-13,90)	4,41 (0,55-20,0)	3,51 (1,20-35,20)	p<0,001
Pro-BNP	142,0 (9,0-2481)	242 (4,52-7877)	1752 (10,0-12500)	2490 (66,0-10000)	p<0,001
Troponin	8,0 (1,0-54,0)	11,0 (1,0-262,0)	45,0 (1,0-428,0)	147,0 (34,0-288,0)	p<0,001

4 mortalite riski grubu için EKO bulgularından sPAB, TAPSE, karşılaştırıldı. Sonuçlar Tablo 28’de görülmektedir.

Tablo 28. Mortalite riski grupları arasında sPAB, TAPSE değerleri

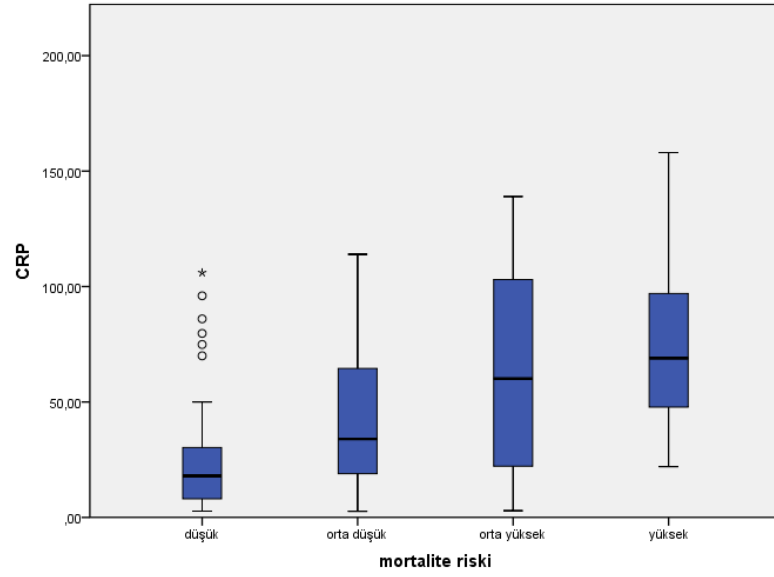
	Düşük risk Median min-max	Orta-düşük risk Median min-max	Orta-yüksek risk Median min-max	Yüksek risk Median min-max	p değeri

sPAB (mmHg)	25 (20-29)	28 (20-58)	54 (30-79)	60 (45-91)	p<0,001
TAPSE (mm)	22 (20-34)	22 (14-27)	17 (10-23)	17 (9-24)	p<0,001

Tüm mortalite gruplarının CRP median değerleri karşılaştırıldığında; düşük riskle orta-düşük (p<0,001), düşük riskle orta-yüksek risk (p<0,001), düşük riskle yüksek (p<0,001), orta-düşük risk ile yüksek risk (p=0,018), arasında istatistiksel anlamlı fark görüldü. Sadece orta-yüksek ve yüksek mortalite riski (p>0,05) arasında farkın anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 29, Şekil 5).

Tablo 29. Mortalite gruplarının CRP dağılımlarının ikişerli karşılaştırma sonuçları

Mortalite riski karşılaştırma grupları	p değeri
Düşük ve orta-düşük	<0,001
Düşük ve orta-yüksek	<0,001
Düşük ve yüksek	<0,001
Orta-düşük ve orta-yüksek	0,006
Orta-düşük ve yüksek	0,018
Orta-yüksek ve yüksek	>0,05

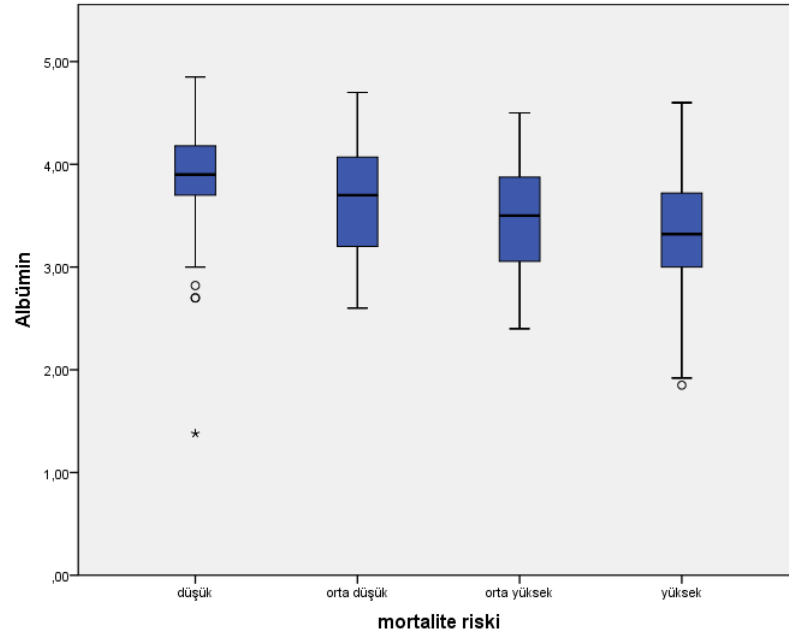


Şekil 5. Farklı mortalite riski gruplarındaki CRP değerlerinin dağılımı

Tüm mortalite gruplarının albümin dağılımları karşılaştırıldığında sadece orta-yüksek ile düşük ($p=0,001$), yüksek ile düşük mortalite riski grubu ($p=0,004$) arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü. Diğer gruplar arasında albümin açısından istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi (Tablo 30, şekil 6).

Tablo 30. Mortalite gruplarının Albümin dağılımlarının ikişerli karşılaştırma sonuçları

Mortalite riski karşılaştırma grupları	p değeri
Yüksek ve orta-yüksek	$>0,05$
Yüksek ve orta-düşük	$>0,05$
Yüksek ve düşük	0,004
Orta-yüksek ve orta-düşük	$>0,05$
Orta-yüksek ve düşük	0,001
Orta-düşük ve düşük	$>0,05$

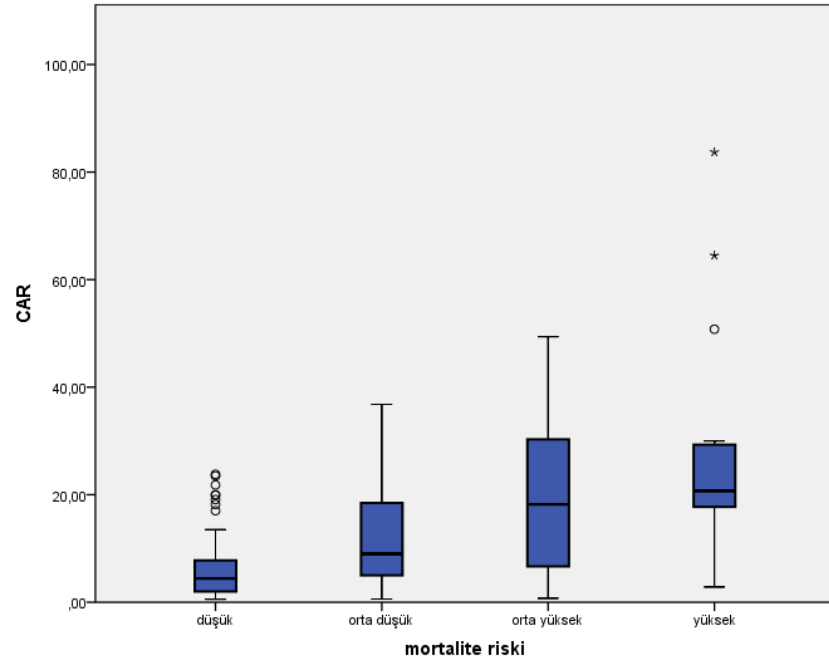


Şekil 6. Farklı mortalite riski gruplarındaki albümin değerlerinin dağılımı

CAR'ın tüm gruplar arasında karşılaştırmalı dağılımlarına bakıldığında düşük ve orta yüksek risk ($p<0,001$), düşük ve orta-düşük risk ($p<0,001$), düşük-yüksek risk ($p=0,001$), orta- düşük ve orta-yüksek risk arasında ($p<0,001$), orta-düşük ile yüksek risk ($p=0,008$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. (Tablo 31, Şekil 7).

Tablo 31. Grupların CAR dağılımlarının ikişerli karşılaştırma sonuçları

Mortalite riski karşılaştırma grupları	p değeri
Düşük ile orta-düşük	$<0,001$
Düşük ile orta-yüksek	$<0,001$
Düşük ile yüksek	0,001
Orta-düşük ile orta-yüksek	$<0,001$
Orta-düşük ile yüksek	0,008
Orta-yüksek ile yüksek	$>0,05$

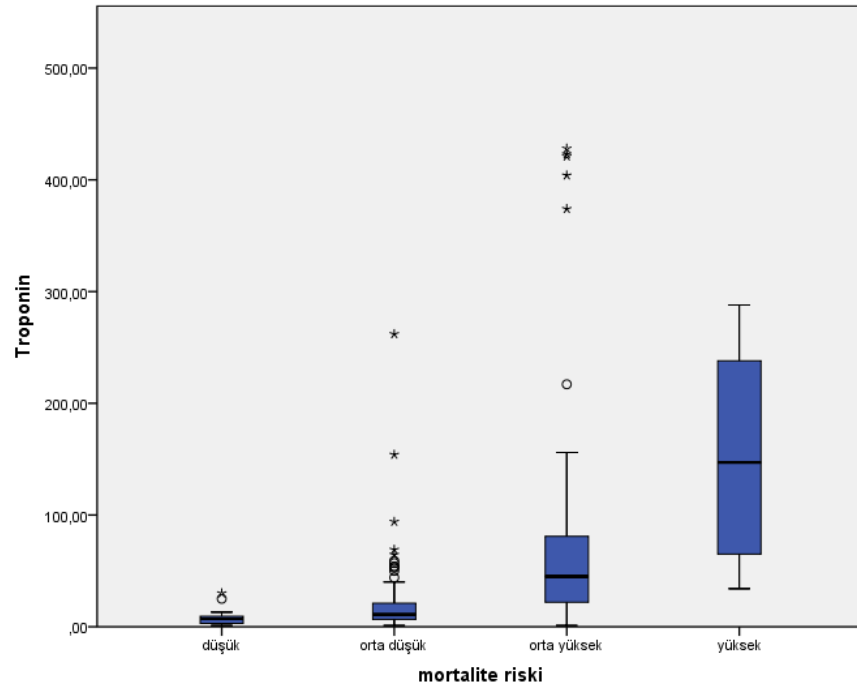


Şekil 7. Farklı mortalite riski gruplarındaki CAR değerlerinin dağılımı

Tüm mortalite gruplarında troponin'in median değerleri karşılaştırıldığında; sadece orta-yüksek ile yüksek mortalite riski arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Diğer gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$) (Tablo 32, Şekil 8).

Tablo 32. Mortalite grupların Troponin dağılımlarının ikişerli karşılaştırma sonuçları

Mortalite riski karşılaştırma grupları	P değeri
Düşük ile orta-düşük	0,004
Düşük ile orta-yüksek	<0,001
Düşük ile yüksek	<0,001
Orta-düşük ile orta-yüksek	<0,001
Orta-düşük ile yüksek	<0,001
Orta-yüksek ile yüksek	>0,05

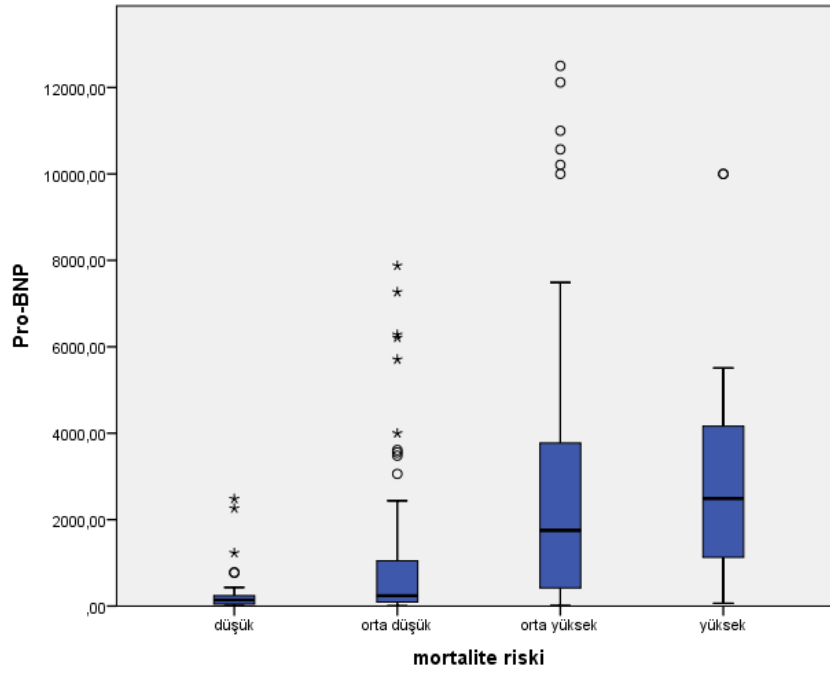


Şekil 8. Farklı mortalite riski gruplarındaki Troponin değerlerinin dağılımı

Tüm mortalite gruplarının Pro-BNP median değerlerinin karşılaştırılması Tablo 33 ve Şekil 9’ da görülmektedir.

Tablo 33. Mortalite grupların PRO-BNP dağılımlarının ikişerli karşılaştırma sonuçları

Mortalite riski karşılaştırma grupları	p değeri
Düşük ile orta-düşük	0,009
Düşük ile orta-yüksek	<0,001
Düşük ile yüksek	<0,001
Orta-düşük ile orta-yüksek	<0,001
Orta-düşük ile yüksek	<0,001
Yüksek ile orta-yüksek	>0,05

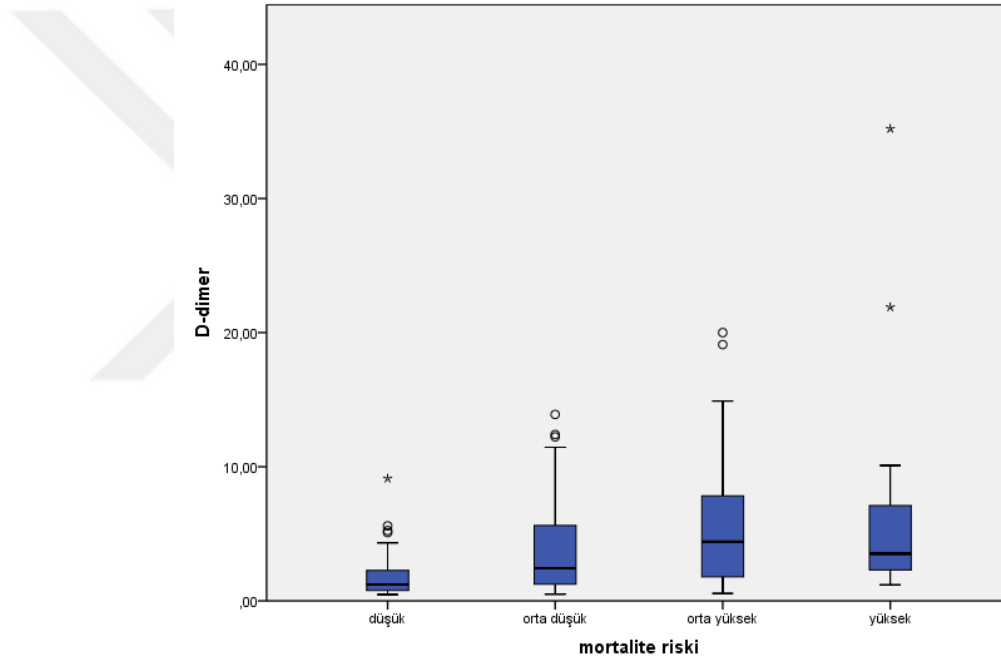


Şekil 9. Farklı mortalite riski gruplarındaki Pro-BNP değerlerinin dağılımı

Tüm mortalite gruplarında D-dimer'in median değerleri karşılaştırılması Tablo 34, Şekil 10'da görülmektedir.

Tablo 34. Mortalite gruplarının D-dimer dağılımlarının ikişerli karşılaştırma sonuçları

Mortalite riski karşılaştırma grupları	P değeri
Düşük ve orta-düşük	0,001
Düşük ve orta-yüksek	<0,001
Düşük ve yüksek	0,016
Orta-düşük ve orta-yüksek	>0,05
Orta-düşük ve yüksek	>0,05
Yüksek ve orta-yüksek	>0,05

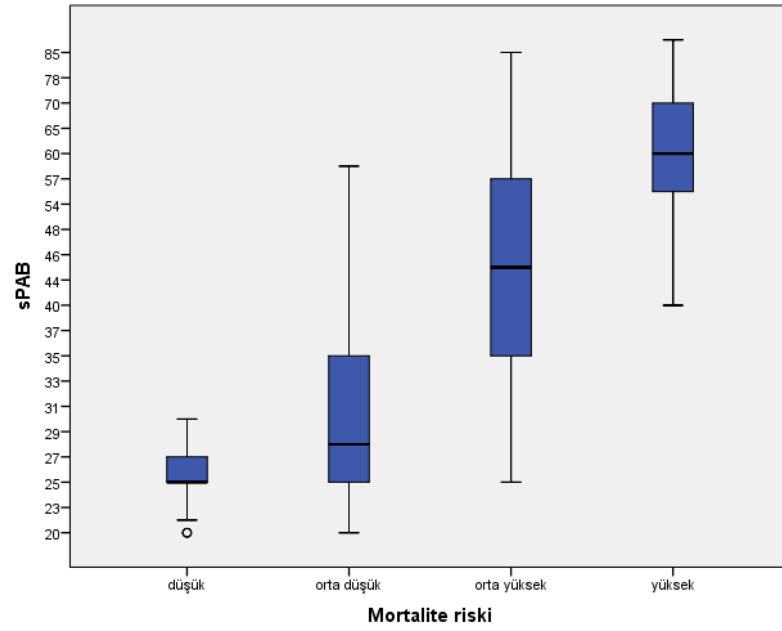


Şekil 10. Farklı mortalite riski gruplarındaki D-dimer değerlerinin dağılımı

Tüm mortalite gruplarında sPAB'ın median değerleri karşılaştırılması
Tablo 35'de Şekil 11'de görülmektedir.

Tablo 35. Mortalite gruplarının sPAB dağılımlarının ikişerli karşılaştırma sonuçları

Mortalite riski karşılaştırma grupları	P değeri
Düşük ile orta-düşük	<0,001
Düşük ile orta-yüksek	<0,001
Düşük ile yüksek	<0,001
Orta-düşük ile orta-yüksek	<0,001
Orta-düşük ile yüksek	<0,001
Yüksek ile orta-yüksek	<0,001

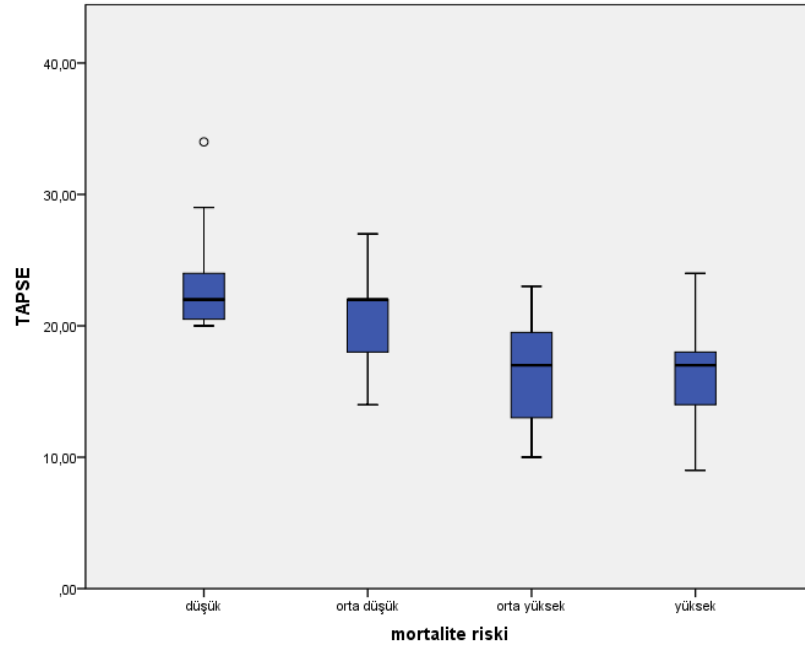


Şekil 11. Farklı mortalite riski gruplarındaki sPAB değerlerinin dağılımı

Tüm mortalite gruplarında TAPSE'nin median değerlerinin karşılaştırılması Tablo 36'da Şekil 12'de görülmektedir.

Tablo 36. Mortalite gruplarının TAPSE dağılımlarının ikişerli karşılaştırma sonuçları

Mortalite riski karşılaştırma grupları	P değeri
Düşük ile orta-düşük	0,044
Düşük ile orta-yüksek	<0,001
Düşük ile yüksek	<0,001
Orta-düşük ile orta-yüksek	<0,001
Orta-düşük ile yüksek	0,007
Yüksek ile orta-yüksek	0,989



Şekil 12. Farklı mortalite risk gruplarındaki TAPSE değerlerinin dağılımı

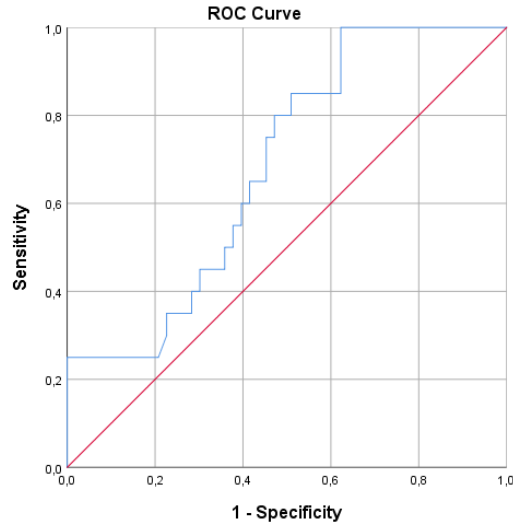
Korelasyon analizlerinde CAR ile mortalite riski arasında orta derecede pozitif ilişki olduğu görüldü ($r_s=0,440$, $p<0,001$). CAR ile Troponin, Pro-BNP, D-dimer, sPESI, sPAB arasındaki korelasyona da bakıldı ve hepsi ile arasında düşük düzeyde pozitif ilişki saptandı. CAR ile TAPSE ile arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($r_s=-0,167$, $p<0,001$). Korelasyon kat sayıları ve p değerleri Tablo 37’de görülmektedir.

Tablo 37. CAR ile troponin, Pro-BNP, D-dimer, sPESI, sPAB arasındaki korelasyon

CAR ile korelasyon bakılan parametreler	Korelasyon kat sayısı ve p değeri
Troponin	$r_s=0,277, p<0,001$
Pro-BNP	$r_s=0,236, p=0,001$
D-dimer	$r_s=0,215, p=0,001$
sPESİ	$r_s=0,318, p<0,001$
sPAB	$r_s=0,201, p=0,005$

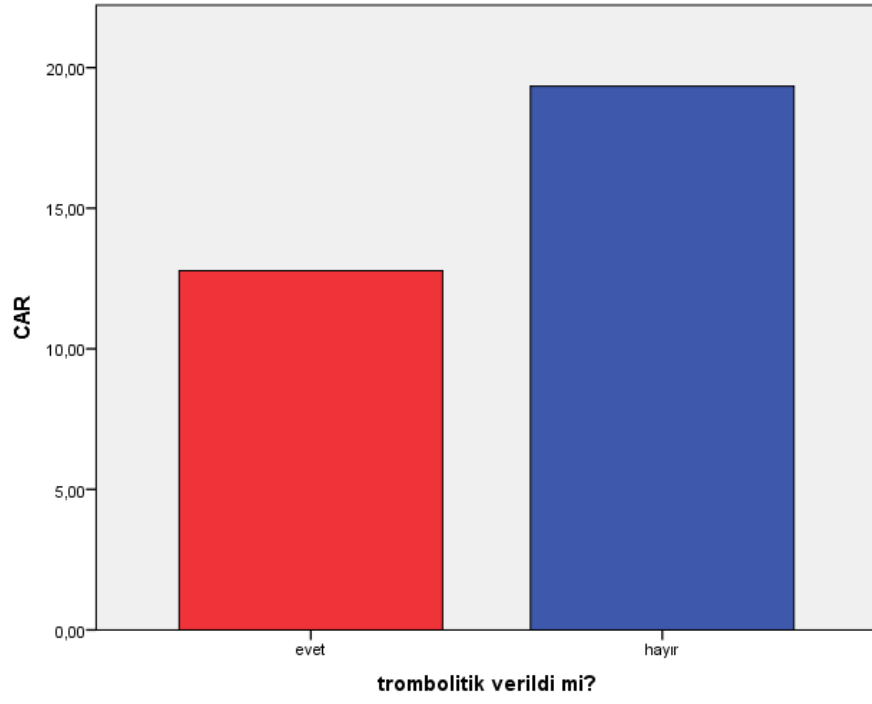
Korelasyon analizinde sPESI ile Troponin arasında) orta düzeyde pozitif anlamlı ilişki olduğu saptandı ($r_s=0,543, p<0,001$). sPESI ile Pro-BNP arasında da yine orta düzeyde pozitif anlamlı ilişki olduğu görüldü ($r_s=0,473, p<0,001$).

CRP/albumin oranının orta-yüksek ve yüksek mortalite riskine sahip akut PTE tanılı hastaları ayırt ediciliğini incelemek için ROC analizi yapıldı. Eşik değerin 20,4 alınması ile sensitivitenin %60, spesifitenin %60 olduğu görüldü. ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alanın 0,683 (0,556 – 0,810) alınması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,016$) (Şekil 13).



Şekil 13. Orta yüksek ve yüksek riskli hastaları ayırt etmek için CAR'ın ROC eğrisi

Orta – yüksek mortalite riskli hastalarda trombolitik tedavi gereksiniminin gelişip-gelişmeyeceğini belirlemede CAR'ın prognostik değerinin olup olmadığına bakıldı. 59 orta-yüksek mortalite riskli hastanın takiplerinde 6'sına trombolitik tedavi verildiği görüldü. Takiplerinde trombolitik tedavi ihtiyacı olan ve olmayan hastaların CAR median değerleri sırasıyla 14,6 (ortalama $\pm$ SD 12,1 $\pm$ 9,01) ve 20,05 (ortalama $\pm$ SD 20,4 $\pm$ 13,6) bulundu (Şekil 14). CAR'ın bu durumu öngören bir değer olmadığı görüldü ($p>0,05$).



Şekil 14. Orta-yüksek riskli trombolitik alan ve almayan hastaların CAR değerleri

5. TARTIŞMA

Akut Pulmoner Tromboemboli, artan insidansı nedeniyle kardiyovasküler mortalitenin en yaygın üçüncü nedenidir (134). Yüksek mortalite-morbiditeli olgularda, erken reemboli ihtimali nedeniyle hızlı tanı koymak ve erken dönemde tedaviye başlamak önemlidir. Bu nedenle PTE tanısı alan hastalarda risk sınıflaması yapılması hem hastalığın prognozunu öngörmede hem de tedavi kararını yönlendirmede çok gereklidir. Günümüzde PTE mortalite risk değerlendirmesi için PESI, sPESI gibi skorlama sistemlerini de içeren algoritmik yaklaşım kullanılmaktadır. Mevcut mortalite risk değerlendirmelerine rağmen, hastalığın prognozunu öngörmek için basit ve kolay ulaşılabilir yöntemlere hala ihtiyaç duyulmaktadır (46). Biz bu çalışmada CAR'ın PTE hastalarında mortalite riskini öngörmede ve hastalık ağırlığını belirlemedeki yerini araştırdık.

Çalışmaya alınan 215 hasta mortalite riskine göre 4 gruba ayrıldığında yüksek risk grubundaki hasta sayısının diğer mortalite riski gruplarından daha az olduğu görülmüştür. Literatüre bakıldığında, Gupta ve ark.'nın yaptığı toplam 183 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada 57 hasta düşük risk grubunda, 119 hasta orta risk grubunda, 7 hasta yüksek risk grubunda idi (135). Bi ve ark.'nın yaptığı çalışmada 72 hastanın 29 hasta düşük risk grubunu, 33 hasta orta risk grubunu ve 10 hasta yüksek risk grubunu oluşturmakta idi (136). Yasir M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplam 162 hasta hayatta kalan ve hayatta kalmayan olarak 2 gruba ayrılmış. Hayatta kalmayanlar grubunda 7 hastanın yüksek mortalite riskli, hayatta kalanlar grubunda ise 1 hastanın yüksek mortalite riskli olduğu görülmüştür (137). Bu konuda yapılan çalışmalarda görüldüğü gibi yüksek mortalite riskli hasta sayısı toplam hastaların az bir kısmını oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda da bu açıdan, literatür ile uyumludur.

PTE için ileri yaş bir risk faktörüdür. Tüm VTE olaylarının %60 kadarının 60 yaş üzerindeki hastalarda görüldüğü bilinmektedir (3). Bizim çalışmamızda da yaş ortalaması $62,9 \pm 15,5$ idi. Toplam hastaların %67'si 60 yaşın üzerindeydi. Mortalite grupları arasında cinsiyet açısından farklılık yoktu. Literatürdeki diğer PTE çalışmalarına baktığımızda da yaş ortalamasının benzer olduğu

görülmektedir. Artac ve ark.'larının çalışmasında 223 PTE hastasının yaş ortalamasının 66 ± 17 (138), Yasir M. ve ark.'larının çalışmasında yaş ortalaması $60,6\pm18,9$ (137), Çavuş ve ark.'larının 368 PTE hastası ile yapılan çalışmasında yaş ortalaması $66,1\pm13$ bulunmuştur (139).

Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların komorbiditelerine bakıldığında en sık Hipertansiyon (HT) (%41,11), sonra sırasıyla Diabetes mellitus (DM) (%20), Konjestif kalp yetmezliği (%12,6), Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) (%12,1) saptandı. Komorbdite sıklığı da literatürle benzerdir. Ng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da PTE hastalarında %37 sıklıkta HT, %16 sıklıkta DM ve %8 sıklıkta KOAH saptanmıştır (140).

Çalışmamıza alınan hastaların 1., 3. ve 6. aylardaki mortalite oranlarına bakıldı. Verilerine ulaşılan hastalardan 1., 3. ve 6. aylarda toplam düşük ve orta-düşük risk grubunda 0 hasta, orta-yüksek risk grubunda 3 hasta, yüksek risk grubunda ise 3, toplam 6 hastanın exitus olduğu görüldü. Elshahaat ve ark.'larının yaptığı çalışmada 60 hastanın 30 günlük mortalite dikkate alındığında, düşük ve orta-düşük risk grubunda 0 hasta, orta-yüksek risk grubunda 1 hasta, yüksek risk grubunda 3 hasta' nın exitus olduğu görülmüştür (46). 2010-2015 yıllarında yapılan 183 PTE tanılı hastalarda uzun dönem mortalite takibi yapılan başka bir çalışmada, ortalama 4,1 yıllık takipte genel mortalite %40, 4 olarak bulunmuştur ve PTE' ye bağlı ölüm tüm nedenlere bağlı ölümlerin %10,8'ini oluşturduğu bildirilmiştir (141). Bizim çalışmamızda 30 günlük dönemde mortalite oranı literatür ile koreledir. Ancak retrospektif arşiv tarama çalışması olduğundan 6 aylık dönemde hastaların hepsinin mortalite bilgisine ulaşılamadığından uzun dönem sonuçlar hesaplanamamıştır.

Pulmoner enfarkt PTE' nin bir sonucudur. Distal pulmoner arterlerin tıkanması sonucu akciğer parankim alanlarında nekroz oluşur. Hastaların %39,5'inde enfarkt saptandı. Diğer çalışmalara bakıldığında 154 PTE tanılı hastada pulmoner enfarkt oranı %29,2 olarak bulunmuştur (142). 2022 yılında yayınlanan PTE' de pulmoner enfarkt konulu derlemede BTPA ile yapılan birçok çalışmanın sonucunda pulmoner enfarktın hastaların %9 ile %36' sında görüldüğü

bildirilmiştir (21). Bizim hastalarımızdaki enfarkt sıklığının da literatüre uygun olduğu görülmektedir.

Bulabildiğimiz kadarıyla CRP ve enfarkt ilişkisi daha önce araştırılmış ancak CAR ve enfarkt ilişkisi literatürde çalışılmamıştır. Bizim çalışmamızda enfarkt olan hastaların CRP ve CAR değerlerinin enfarkt olmayan hastalarla kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p=0,004$, $p=0,003$). Çinde Yuan ve ark.'larının yaptığı tek merkezli, retrospektif çalışmada da 386 PTE hastasının %16,58' inde enfarkt olduğu görülmüş, enfarkt olan hastaların %65' inde CRP>10 mg/l bulunmuş, bu sonucun da enfarkt olmayan hastalara göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (143). Büyüksirin ve ark.'larının yaptığı çalışmada enfarkt olan PTE hastalarının CRP düzeyi, enfarkt olmayan hastalarla kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,0003$) (144). Ancak bu çalışmalarda CAR bakılmamıştır.

Yüksek mortalite riskli veya başlangıçta orta-yüksek mortalite riskine sahip olup takiplerinde hemodinamisi bozulan PTE hastalarında reperfüzyon tedavisi öncelikli olarak tercih edilir. Bizim çalışmamızda toplam 21 hastaya reperfüzyon tedavisi verilmiş bu hastaların 6'sı başlangıçta orta-yüksek risk grubunda, 15'i yüksek risk grubundadır. 13 hastaya yarı doz trombolitik tedavi, 8 hastaya tam doz trombolitik tedavi uygulandığı görülmüştür. Literatürden de bildiğimiz gibi hemodinamik stabil olan orta-yüksek mortalite riskli PTE hastalarına trombolitik tedavi uygulanmasının uzun dönemde mortaliteye etkisi yoktur. Aksine kanama gibi majör komplikasyonlar oluşturarak mortaliteyi arttırabilir. Konuyla ilgili yapılan diğer çalışmalarda da orta-yüksek riskli hastalarda ancak klinik kötüleşme olan küçük bir grup hastaya trombolitik tedavi uygulanmıştır. Örneğin, Mirambeaux ve ark.'larının yaptığı çalışmada 97 orta-yüksek mortalite riskli hastadan 17'sine trombolitik tedavi uygulandığı görülmüştür (145).

Son yıllarda azaltılmış doz rt-PA uygulamasının, standart doz kadar etkin ve aynı zamanda kanama açısından daha güvenli olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Uygulayan ve etkin ve daha güvenli olduğunu gösteren

araştırmalar olmasına rağmen henüz yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma olmadığı için yarı doz trombolitik tedavi rehberlerde tam yerini almamıştır (1, 3). Wang ve ark.'larının çalışmasında toplam 118 yüksek riskli veya BTPA'da büyük trombüs yüküne sahip hastalara tam doz ve yarı doz trombolitik tedavi uygulanmıştır. Yarı doz trombolitik tedavi uygulanan hastalarda kanama açısından daha güvenilir olduğu, ancak hemodinamik kompanzasyon açısından benzer sonuçlar alındığı görülmüştür (146). Ayrıca PEİTHO çalışmasında 1006 orta riskli PTE hastasından 506'sına reperfüzyon tedavisi uygulanmıştır. Kısa vadede trombolitik tedavi hemodinamik stabiliteyi korumuş ancak majör kanama durumunu arttırdığı görülmüştür. Aynı çalışmada uzun dönemde (ortalama 37,8 ay takip süresi) yarı doz veya tam doz trombolitik tedavi uygulanan hastalarda genel mortalitede azalma olmadığı ortaya çıkmıştır (87). Bu bilgilere dayanarak biz de kanama riski yüksek olup, trombolitik tedavi verme endikasyonu koyduğumuz 13 hastaya yarı doz trombolitik tedavi verdik.

CRP inflamasyona yanıt olarak artan pozitif akut faz proteinidir. CRP doku faktörü sentezini arttırır, homeostazı aktifleştirir ve fibrinolizi etkileyebilir; bu da VTE gelişimindeki mekanizmalardan sayılmaktadır (44). Uzun yıllardır CRP ile VTE arasında ilişkileri gösteren çalışmalar yapılmakta olup REGARDS kohortu da onlardan biridir. Bu kohortta CRP ile VTE arasında pozitif ilişki olduğu, yüksek CRP'de VTE riskinin arttığı gösterilmiştir (40). Elshahaat ve ark.'larının yaptığı çalışmada hastalar düşük, orta ve yüksek mortalite risk gruplarına ayrılmış ve CRP açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlenmiştir (46). Yapılan başka bir çalışmada yine düşük, orta ve yüksek risk grubunda CRP açısından anlamlı fark görülmüştür (39). Biz çalışmamızın sonucunda da literatüre benzer şekilde CRP açısından mortalite risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu gördük ($p<0,001$). Mortalite alt gruplarına bakıldığında sadece orta-yüksek ile yüksek risk grubu CRP değerleri benzerdi. Bu durum orta-yüksek risk grubundaki hastaların yakın takip edilmesi gerektiği ve bu hastaların her an yüksek mortalite riski gelişebileceği şeklinde yorumlanabilir. Nitekim orta-yüksek mortalite risk grubundaki 6 hastanın takiplerinde hemodinamisi bozulmuş ve trombolitik

endikasyonu doğmuştur. Ancak CRP veya CAR oranı bu olguları örgörmeye yardımcı bulunmamıştır.

Diğer taraftan Lee ve ark.'larının (147), Gök ve ark.'larının (148) yaptığı çalışmada PTE mortalite risk grupları arasında CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,469$, $p=0,125$).

Serum albümini negatif akut faz reaktandır ve inflamasyona yanıt olarak azalır. Düşük serum albümin düzeyinin, yüksek fibrinojen ve faktör 8 düzeyi, daha kısa aPTT süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir; bu da albümin ile koagülasyon arasında ters bir ilişki olduğu şeklinde yorumlanmaktadır (149). Koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, inme ve VTE gibi ciddi durumlarda güçlü bir prognostik belirteçtir (37). REGARDS kohortu sonucunda da düşük albümin düzeyinin VTE riskini arttırdığını göstermiştir (40). PTE tanılı hastalarda yapılan başka bir çalışmada hayatta kalanlar ve kalmayanlar arasında albüminin değeri anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,001$) (150). Sağcan ve ark.'larının yaptığı çalışmada yüksek mortalite riskli hastaların serum albümin düzeyi düşük mortalite riskli hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,031$) (39). Biz çalışmamızın sonucunda da albümin açısından yüksek ve orta-yüksek risk grubu ile düşük risk grubu arasında, literatür ile benzer şekilde anlamlı fark olduğunu gösterdik.

CAR hem CRP hem albümin içerir ve bu nedenle inflamatuvar durumu yansıtmada ve kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir prognostik belirteç olarak kullanılmaya başlamıştır. Akut pulmoner embolide CAR'ın prognostik değerini araştıran 186 hastanın incelendiği, retrospektif, yakın zamanlı bir çalışmada, hayatta kalan grupta exitus olan gruba göre CAR daha düşük saptanmıştır. Bu çalışmada, CAR'ın, PTE'de mortalite riskini tahmin etmede PESI skoruna göre daha düşük duyarlılığa sahip olmasına rağmen benzer özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (38). Hocanlı ve ark.'larının yaptığı retrospektif başka bir çalışmada CAR'ın yüksek mortalite riskli PTE hastalarında bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (45). Başka bir retrospektif çalışmada PTE hastalarında tanı anında CAR hesaplanmış, belirlenen eşik değerine göre hastalar 2 gruba ayrılmış,

CAR'ın mortaliteyi öngörüp göremeyeceği araştırılmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada CAR'ın PTE'li hastalarda hem 30 günlük, hem de geç dönemde tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngörmeye bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir (138). Shan ve ark.'ları CAR'ın PTE'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu ($p<0,001$) ve klinik tanı için yardımcı bir değer olduğunu göstermiştir (151).

Bizim sonuçlarımız da CAR'ın mortalite risk grupları arasında anlamlı farklı olduğunu ve yapılan korelasyon analizinde CAR ile mortalite riski arasında orta derecede pozitif ilişki olduğunu göstermiştir. Literatür ile uyumlu olarak CAR arttıkça mortalite riskinin arttığı, bu nedenle CAR'ın mortalite riskini belirlemede kolay ve hızlı elde edilebilir, herhangi bir ek maliyet gerektirmeyen bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir.

Pulmoner tromboemboli için biyobelirteçler arasında sayılan troponin, miyokard hücrelerine spesifik bir enzimdir ve iskemik hasara bağlı oluşan miyokardiyal nekrozun bir göstergesidir. Troponin seviyelerindeki yükseliş, ekokardiyografik ve klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde, PTE hastalarında erken mortalite riskinin belirlenmesi ve uygun tedavi stratejisinin oluşturulması için önemli bir araç olarak kullanılır (3). Danimarka'da yapılan bir retrospektif çalışmada, akut pulmoner tromboemboli (PTE) olan hastalar troponin seviyelerine göre normal ve yüksek olarak iki gruba ayrılmış, ardından gruplar arasında 30 günlük mortalite riski incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda, eşik değerin üzerindeki bir troponin seviyesinin yüksek mortalite riskini öngörmeye değerli olduğu gösterilmiştir (152). Elshahaat ve ark.'ların yaptığı çalışmada, mortalite risk grupları arasında Troponin açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,001$), özellikle orta-yüksek ve yüksek risk grupları arasında da anlamlılık olduğu belirtilmiştir (46). Lee ve ark.'ların yaptığı çalışmada, orta-yüksek ile yüksek risk grubunda düşük ile orta-düşük risk grubunun troponin karşılaştırması incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ($p<0,001$) (147). Haba ve ark.'ların yaptığı çalışmada PTE'li hastaların mortalite riskine göre 4 gruba ayrıldığı ve gruplar arası troponin

değerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklı sonuçlar bulunduğu belirtilmiştir ($p=0,003$) (153). Bu ve benzeri çalışmaların sonucunda troponin emboli rehberlerinde mortalite riskini belirleme ve buna göre tedavi seçiminde yer almaya başlamıştır (1, 3).

Bizim çalışmamızın sonucunda da, troponin değerlerinin tüm mortalite risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Mortalite alt gruplarında troponin dağılımlarının ikişerli karşılaştırmasına baktığımızda, sadece orta-yüksek ile yüksek risk grubu arasında anlamlılık olmadığı ($p>0,05$) görülmektedir. Bu sonuç, yukarıda bahsedilen diğer çalışmalardan farklı olup, bu iki grup arasında hasta dağılımının eşit olmamasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak öte yandan, bu durum orta-yüksek risk grubundaki hastaların yakın takip edilmesi gerektiği ve bu hastaların her an yüksek mortalite riski gelişebileceği şeklinde yorumlanabilir.

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşturduğu trombüsü parçalaması ile salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (32). Bu belirteç akut trombozda yükselir ancak yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen özgüllüğü düşük bir testtir. Yapılan bazı çalışmalarda D-dimer'in, yüksek risk grubunda, orta ve düşük risk gruplarına göre açısından anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$) (136, 148). Öte yandan, Haba ve ark.'larının (153), Lee ve ark.'larının (147) yaptığı çalışmalarda mortalite risk grupları arasında D-dimer düzeyinin benzer olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir. Bu durum D-dimer'in trombüs yükünü yansıtmaması ancak trombüs yükünün tek başına mortalite belirteci olmaması ile açıklanabilir. Mortaliteyi belirleyen hastanın altta yatan kardiyopulmoner rezervi ile birlikte trombüs yüküdür. Bizim çalışmamızın sonucunda da, D-dimer'in mortalite riski grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür.

Pro-BNP, sağ ventrikül kas liflerinde gerilme ve miyokardiyal hipoksemi durumunda salgılanan bir belirteçtir (52). PTE tanısı için sınırlı katkısı vardır ve erken mortalite ile ilişkilendirildiğini gösteren literatürde birçok çalışma

bulunmaktadır. Lee ve ark.'larının Güney Kore'de yaptığı retrospektif bir çalışmada, Pro-BNP'nin PTE hastalarında mortalite riskini öngörmede anlamlı olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada mortalite alt gruplarına bakıldığında, orta-yüksek ile yüksek risk grubunun düşük ile orta-düşük risk grubuna göre BNP düzeyinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (147). Yakın zamanda yapılan başka bir prospektif çalışmada ise orta-yüksek ve yüksek risk gruplarında BNP'de istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir (46). Ancak güncel algoritmalarda mortalite riskini belirlemede yeri yoktur (1, 3). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak Pro-BNP'nin tüm mortalite risk gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

Pulmoner tromboemboli tanısı konulan hastalarda risk değerlendirmesi için EKO'nun yeri tartışmasızdır. Hemodinamisi stabil olmayan, şok tablosunda olan hastalara BTPA yapılamıyorsa, yatakbaşı ekokardiyografi yapılması çok önemlidir. Hastanın klinik durumu ile birlikte ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyonu, pulmoner arter basınçlarının artışı (sPAB artışı), ve TAPSE düşüşü gibi bulguların saptanması durumunda acil reperfüzyon tedavisi kararı verilebilir (70). Elshahaat ve ark.'larının yaptığı çalışmada PTE risk grupları arasında sPAB'da anlamlı bir artış ($p=0,003$), TAPSE' de ise gruplar arasında anlamlı bir düşüş izlenmiştir ($p<0,001$) (46). Ciurzyński ve ark.'larının yaptığı çalışmada düşük ve orta riskli PTE hastaları çalışmaya alınmış, bu hastalarda TAPSE değeri hesaplanmış ve eşik değeri 20 mm olarak belirlenmiştir. Bu şekilde, TAPSE değeri >20 mm olan olguların iyi prognozlu olduğu ve mortalite riskinin artma ihtimalinin düşük olduğu bir sınıfı temsil ettiği gösterilmiştir (154). Özcan ve ark.'larının yaptığı çalışmada, emboliye bağlı ex olan hastalarda sPAB'ın anlamlı yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (38). Haba ve ark.'larının çalışmasında, pulmoner tromboemboli (PTE) mortalite grupları arasında TAPSE, sPAB gibi parametrelerde anlamlı farklılıklar olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$) (153).

Bizim çalışmamızın sonucunda da mortalite risk grupları arasında sPAB ve TAPSE açısından anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p<0,001$). Her iki

parametrenin mortalite riskini belirlemede yararlı olduğu, literatürle uyumlu olarak gösterilmiştir.

Çalışmamızın bir diğerk amacı, CAR'ın prognostik bir parametre olarak düşünülerek troponin, D-dimer, Pro-BNP, sPAB, TAPSE arasındaki ilişkisine bakmaktır. Özcan ve ark.'larının yaptığı retrospektif bir çalışmanın sonucunda CAR ile troponin ve PESI skoru arasında orta derecede pozitif korelasyon izlendiğı görülmüştür (38). Kılıçcıoğlu ve ark.'larının Covid-19 hastalarında koagülopati değerlendirmek için CAR'ın tanısal değerini araştıran bir çalışmada CAR ile D-dimer arasında pozitif korelasyon olduğı görülmüştür (155). Bizim çalışmamızın korelasyon analizinde de CAR ile troponin, Pro-BNP, D-dimer, sPESI, sPAB arasında pozitif korelasyon olduğı saptanmıştır.

Çalışmamızın bir diğerk amacı orta-yüksek mortalite riskli hastalarda trombolitik tedaviye gidişte CAR'ın prognostik/öngörücü bir değer olup olmadığına bakmaktır. Bu grupta eskalasyon tedavisi gereken (takipte hemodinamik olarak kötüleşen) ve trombolitik tedavi verilen hastalarla verilmeyen grup arasında CAR açısından anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,186$). Sonuç olarak, orta-yüksek riskli hastalarda CAR'ın trombolitik tedaviye gidiş için bir prognostik değer taşımadığı sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmanın amaçlarından biri de CAR'ın orta-yüksek ile yüksek mortalite riskine sahip akut PTE tanılı hastalardaki ayırt ediciliğini incelemektir. CAR'ın tüm mortalite grupları arasında farklı olduğunu gösterdik. Ancak orta-yüksek mortalite riskli hastaları yüksek mortalite riskli hastalardan ayırt ediciliğini ölçmek için yapılan analiz sonucunda elde ettiğimiz eşik değerk, hassas bir değerk (sensitivitesi %60, spesifitesi %60) olarak bulunmamıştır ve bu değerkın literatüre göre hastaları ayırt etmede zayıf bir değerk olduğı görülmüştür (156). Literatürde bu konuyu araştıran benzer bir çalışma bulunamamıştır. Sadece Özcan ve ark.'ların yaptığı çalışmada CAR'ın 30 günlük mortalite durumunu belirlemedeki eşik değerine bakılmış ve 5,07 alındığında bizimkine benzer düşük sensitivite ve spesifite saptanmıştır (sensitivitesi %57,6, spesifitesi %57,5) (38).

6. SONUÇ

Çalışmamızda elde edilen verilerin sonucu, yüksek CAR'a sahip hastalarda belirgin bir şekilde artan mortalite riski ve daha şiddetli hastalık seyrinin gözlemlendiğini ortaya koymaktadır. Aynı zamanda, bu oranın troponin, sPESI, Pro-BNP gibi biyobelirteçlerle de pozitif korelasyonun olması, PTE hastalarında hastalığın seyrini belirlemede prognostik bir gösterge olarak kullanılmasının klinik önemini vurgulamaktadır. Ayrıca bu parametrelerin bir arada değerlendirilmesinin veya bu parametrelere bakılmadığı durumlarda CAR'ın dikkate alınmasının, hastalığın klinik seyrini daha iyi anlamamıza yardımcı olabileceği görülmektedir. CRP/Albümin oranının basit, ekonomik ve yaygın olarak kullanılabilir olması, bu parametrenin klinik uygulanabilirliğini artırabilir. Ancak orta-yüksek mortalite riskli hastalarda klinik kötüleşme olduğunda eskalasyon tedavisini belirlemede anlamlı yeri olmadığını gösterdik.

Sonuç olarak, bu çalışma, PTE'li hastalarda CAR'ın mortalite riskini ve hastalık ağırlığını belirlemedeki potansiyel rolünü vurgulayarak, klinik uygulamada kullanılabilecek değerli bir prognostik gösterge olabileceğini göstermektedir.

7. KISITLAMA

Bu çalışmanın birtakım kısıtlamaları bulunmaktadır. İlk olarak, çalışma retrospektif bir tasarıma sahiptir ve bu nedenle arşiv verilerine dayanmaktadır. Prospektif kontrollü bir çalışmanın olmaması, neden-sonuç ilişkilerini daha net bir şekilde anlamamızı engelleyebilir. İkinci olarak, yüksek riskli ve orta-yüksek riskli olup takiplerinde hemodinamisi kötüleşen hasta sayısının az olması nedeniyle bu grupları tam temsil edememiş olabilir. Bu kısıtlamaların bilincinde olarak, elde edilen bulguların dikkatlice değerlendirilmesi ve yorumlanması, PTE hastalarında CAR'ın prognostik değerini anlamak için daha geniş ve kapsamlı çalışmalara olan ihtiyacı vurgulanmaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. TÜRK TORAKS DERNEĞİ. Pulmoner Tromboembolizm Tani ve tedavi uzlaşi raporu.2021.
2. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost.* 2014;12(10):1580-90.
3. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603.
4. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost.* 2000;83(5):657-60.
5. Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(2):162-70.
6. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Münzel T, Konstantinides SV, Lankeit M. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J.* 2020;41(4):522-9.
7. Franks AL, Atrash HK, Lawson HW, Colberg KS. Obstetrical pulmonary embolism mortality, United States, 1970-85. *Am J Public Health.* 1990;80(6):720-8.
8. de Miguel-Díez J, Jiménez-García R, López de Andrés A, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Monreal M, et al. Analysis of environmental risk factors for pulmonary embolism: A case-crossover study (2001-2013). *Eur J Intern Med.* 2016;31:55-61.
9. Zhao H, Li Y, Wu M, Ren W, Ji C, Miao H, Han Y. Seasonal variation in the frequency of venous thromboembolism: An updated result of a meta-analysis and systemic review. *Phlebology.* 2020;35(7):480-94.
10. Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P, Wells PS, Verhamme P, Beyer-Westendorf J, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv.* 2018;2(7):788-96.
11. Khan F, Rahman A, Carrier M, Kearon C, Weitz JI, Schulman S, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2019;366:14363.
12. Anderson FA, Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):19-16.
13. Schellong SM. [Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism]. *Internist (Berl).* 2011;52(11):1284, 6-91.
14. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation.* 2012;125(17):2092-9.

15. Girard P, Decousus M, Laporte S, Buchmuller A, Hervé P, Lamer C, et al. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and during anticoagulant therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(6):1033-7.
16. Moser KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(1):235-49.
17. Thompson BT KC. Overview of acute pulmonary embolism in adults. Section Editor: Jess Mandel, This topic last updated: wwwuptodatecom (accessed on Jun 21 2020). Jun 09, 2020.
18. Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, Tripathi N, Horowitz JM. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Semin Intervent Radiol*. 2018;35(2):92-8.
19. Nakos G, Kitsioulis EI, Lekka ME. Bronchoalveolar lavage alterations in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1504-10.
20. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ*. 2011;1(3):365-76.
21. Kaptein FHJ, Kroft LJM, Hammerschlag G, Ninaber MK, Bauer MP, Huisman MV, Klok FA. Pulmonary infarction in acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2021;202:162-9.
22. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):700-6.
23. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman MV, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4186-95.
24. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2105-8.
25. Ishaaya E, Tapson VF. Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *F1000Res*. 2020;9.
26. Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, Khokhlunov S, Surkova E. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4(4):353-8.
27. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *Jama*. 2006;295(2):172-9.
28. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154(11):709-18.

29. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2004;2(8):1247-55.
30. Singh B, Mommer SK, Erwin PJ, Mascarenhas SS, Parsaik AK. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) in pulmonary embolism--revisited: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J.* 2013;30(9):701-6.
31. Freund Y, Cachanado M, Aubry A, Orsini C, Raynal PA, F  ral-Pierssens AL, et al. Effect of the Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria on Subsequent Thromboembolic Events Among Low-Risk Emergency Department Patients: The PROPER Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2018;319(6):559-66.
32. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140(8):589-602.
33. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):Cd010864.
34. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* 2009;101(5):886-92.
35. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med.* 2000;109(5):357-61.
36. Eckart A, Struja T, Kutz A, Baumgartner A, Baumgartner T, Zurfluh S, et al. Relationship of Nutritional Status, Inflammation, and Serum Albumin Levels During Acute Illness: A Prospective Study. *Am J Med.* 2020;133(6):713-22.e7.
37. Arques S, Ambrosi P. Human serum albumin in the clinical syndrome of heart failure. *J Card Fail.* 2011;17(6):451-8.
38.   zcan S, D  nmez E, Yavuz Tuğrul S, Şahin İ, İnce O, Ziyrek M, et al. The Prognostic Value of C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Acute Pulmonary Embolism. *Rev Invest Clin.* 2022;74(2):097-103.
39. Sagecan G, Konukoglu D, Uzun H, Arseven O, Okumus G, Cuhadaroglu C. Importance of oxidative stress in the evaluation of acute pulmonary embolism severity. *BMC Pulm Med.* 2022;22(1):382.
40. Olson NC, Cushman M, Lutsey PL, McClure LA, Judd S, Tracy RP, et al. Inflammation markers and incident venous thromboembolism: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) cohort. *J Thromb Haemost.* 2014;12(12):1993-2001.
41. Tillet WS, Francis T. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. *J Exp Med.* 1930;52(4):561-71.
42. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-12.
43. Mitchell AM, Nordenholz KE, Kline JA. Tandem measurement of D-dimer and myeloperoxidase or C-reactive protein to effectively screen for

pulmonary embolism in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2008;15(9):800-5.

44. Bisoendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, Zwaginga JJ, van den Bogaard B, Reitsma PH, et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res*. 2005;96(7):714-6.
45. Hocanli I, Tanriverdi Z. The Clinical Importance of C-Reactive Protein to Albumin Ratio (CAR) in Patients with Pulmonary Thromboembolism. *Clin Lab*. 2023;69(2).
46. Elshahaat HA, Zayed NE, Ateya MA, Safwat M, El Hawary AT, Abozaid MN. Role of serum biomarkers in predicting management strategies for acute pulmonary embolism. *Heliyon*. 2023;9(11):e21068.
47. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A, Kuch-Wocial A. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2003;123(6):1947-52.
48. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. *Heart Lung*. 2015;44(4):327-34.
49. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007;116(4):427-33.
50. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation*. 2011;124(24):2716-24.
51. Kaeberich A, Seeber V, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuß G, et al. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1323-31.
52. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107(20):2545-7.
53. Kiely DG, Kennedy NS, Pirzada O, Batchelor SA, Struthers AD, Lipworth BJ. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. *Respir Med*. 2005;99(10):1286-91.
54. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2008;34(12):2147-56.
55. Dellas C, Lobo JL, Rivas A, Ballaz A, Portillo AK, Nieto R, et al. Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters, H-FABP and multidetector CT. *Int J Cardiol*. 2018;265:223-8.
56. Ageroef MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1235-41.
57. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuß G, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1669-77.

58. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2005;25(5):843-8.
59. Soffer S, Klang E, Shimon O, Barash Y, Cahan N, Greenspan H, Konen E. Deep learning for pulmonary embolism detection on computed tomography pulmonary angiogram: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):15814.
60. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2317-27.
61. Patel P, Braun C, Patel P, Bhatt M, Begum H, Wiercioch W, et al. Diagnosis of deep vein thrombosis of the upper extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Adv*. 2020;4(11):2516-22.
62. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology*. 2003;227(2):455-60.
63. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, Remy-Jardin M. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology*. 2001;219(3):629-36.
64. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost*. 2010;8(8):1716-22.
65. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *Jama*. 1990;263(20):2753-9.
66. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, Mariani G. 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(3):505-21.
67. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, Lindqvist A, Le Roux PY, Alatri A, et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2429-51.
68. Linnemann B, Blank W, Doenst T, Erbel C, Isfort P, Janssens U, et al. Diagnostics and Therapy of Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. The revised AWMF S2k Guideline. *Vasa*. 2023;52(S111):1-146.
69. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest*. 2008;133(2):358-62.
70. Fields JM, Davis J, Girson L, Au A, Potts J, Morgan CJ, et al. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(7):714-23.e4.

71. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Bmj*. 2005;331(7511):259.
72. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101(24):2817-22.
73. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(9):907-13.
74. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology*. 1999;210(3):689-91.
75. Barco S, Russo M, Vicaut E, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J, et al. Incomplete echocardiographic recovery at 6 months predicts long-term sequelae after intermediate-risk pulmonary embolism. A post-hoc analysis of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(7):772-8.
76. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging*. 2005;5:6.
77. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, Bounameaux H. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost*. 2006;95(6):963-6.
78. Ozbudak O, Eroğullari I, Oğuş C, Cilli A, Türkay M, Ozdemir T. Doppler ultrasonography versus venography in the detection of deep vein thrombosis in patients with pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(2):159-62.
79. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2008;371(9621):1343-52.
80. Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016;14(9):1765-72.
81. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barré O, Bruckert F, Joseph T, et al. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology*. 2000;217(2):447-55.
82. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1760-8.

83. Kline JA, Webb WB, Jones AE, Hernandez-Nino J. 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. *Ann Emerg Med.* 2004;44(5):490-502.
84. Corrigan D, Prucnal C, Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. *Clin Exp Emerg Med.* 2016;3(3):117-25.
85. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(8):1041-6.
86. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2011;9(10):2115-7.
87. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1402-11.
88. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med.* 2012;125(5):465-70.
89. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation.* 2006;113(4):577-82.
90. Martinez Licha CR, McCurdy CM, Maldonado SM, Lee LS. Current Management of Acute Pulmonary Embolism. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;26(2):65-71.
91. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: risk assessment and management. *Eur Heart J.* 2012;33(24):3014-22.
92. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808.
93. Moriarty JM, Steinberger JD, Bansal AK. Inferior Vena Cava Filters: When to Place and When to Remove. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017;38(1):84-93.
94. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011;378(9785):41-8.
95. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, Dekkers OM, Huisman MV. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2013;42(1):134-44.
96. Howard L, Barden S, Condliffe R, Connolly V, Davies CWH, Donaldson J, et al. British Thoracic Society Guideline for the initial outpatient management of pulmonary embolism (PE). *Thorax.* 2018;73(Suppl 2):ii1-ii29.
97. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost.* 2011;9(8):1500-7.

98. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1993;119(9):874-81.
99. Bhandari M, Hirsh J, Weitz JI, Young E, Venner TJ, Shaughnessy SG. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro. *Thromb Haemost.* 1998;80(3):413-7.
100. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med.* 2001;134(3):191-202.
101. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest.* 2001;119(1 Suppl):176s-93s.
102. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *Jama.* 2006;296(8):935-42.
103. Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A. Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2004;164(10):1077-83.
104. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003;349(18):1695-702.
105. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315-52.
106. Spyropoulos AC. Investigational treatments of venous thromboembolism. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16(4):431-40.
107. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med.* 2014;275(1):1-11.
108. Long B, Koyfman A. Best Clinical Practice: Controversies in Outpatient Management of Acute Pulmonary Embolism. *J Emerg Med.* 2017;52(5):668-79.
109. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med.* 2003;24(1):73-91.
110. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax.* 2003;58(6):470-83.
111. Emmerich J, Meyer G, Decousus H, Agnelli G. Role of fibrinolysis and interventional therapy for acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2006;96(3):251-7.
112. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):401s-28s.
113. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2000;21(16):1301-36.

114. Califf RM, White HD, Van de Werf F, Sadowski Z, Armstrong PW, Vahanian A, et al. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1996;94(6):1233-8.
115. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*. 2006;129(4):1043-50.
116. Tapsos VF, Friedman O. Systemic Thrombolysis for Pulmonary Embolism: Who and How. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017;20(3):162-74.
117. Tafur AJ, Shamoun FE, Patel SI, Tafur D, Donna F, Murad MH. Catheter-Directed Treatment of Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Modern Literature. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(7):821-9.
118. Kaymaz C, Akbal OY, Tanboga IH, Hakgor A, Yilmaz F, Ozturk S, et al. Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis in High-Risk and Intermediate-High-Risk Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(2):179-89.
119. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ, Jr., Levy JR, Facchini FR, et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. *Chest*. 2015;148(3):667-73.
120. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(10):1382-92.
121. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014;129(4):479-86.
122. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-e96S.
123. He C, Von Segesser LK, Kappetein PA, Mestres CA, Smith JA, Choong CK. Acute pulmonary embolectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(6):1087-95.
124. Rajasekhar A, Streiff MB. Vena cava filters for management of venous thromboembolism: a clinical review. *Blood Rev*. 2013;27(5):225-41.
125. Streiff MB. Vena caval filters: a comprehensive review. *Blood*. 2000;95(12):3669-77.
126. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, Kirtane AJ, Desai MM, Bracken MB, et al. Inferior Vena Cava Filters to Prevent Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(13):1587-97.
127. Greenfield LJ. The PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the

- PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2006;18(2):187-8.
128. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F, Elias A, et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Jama.* 2015;313(16):1627-35.
 129. Holly BP, Funaki B, Lessne ML. Inferior Vena Cava Filters: Why, Who, and for How Long? *Clin Chest Med.* 2018;39(3):645-50.
 130. Caplin DM, Nikolic B, Kalva SP, Ganguli S, Saad WE, Zuckerman DA. Quality improvement guidelines for the performance of inferior vena cava filter placement for the prevention of pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22(11):1499-506.
 131. Sobieszczyk P. Factors to Consider Regarding the Need for Inferior Vena Cava Filters. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;60(6):622-8.
 132. Wang SL, Siddiqui A, Rosenthal E. Long-term complications of inferior vena cava filters. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5(1):33-41.
 133. Banerjee TP MJ. The management of pulmonary embolism *Anaesthesia and Intensive Care Medicine.* 2019.
 134. Alosaimi FS, Al Sayed OH, Alhusayni MA, Alsubaie A, Algethami AIM, Mahfouz MEM. Prognosis of Postoperative Pulmonary Embolism in High Altitude. *Cureus.* 2023;15(10):e46358.
 135. Gupta R, Ammari Z, Dasa O, Ruzieh M, Burlen JJ, Shunnar KM, et al. Long-term mortality after massive, submassive, and low-risk pulmonary embolism. *Vasc Med.* 2020;25(2):141-9.
 136. Bi W, Liang S, He Z, Jin Y, Lang Z, Liu H, et al. The Prognostic Value of the Serum Levels of Brain Natriuretic Peptide, Troponin I, and D-Dimer, in Addition to the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, for the Disease Evaluation of Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Int J Gen Med.* 2021;14:303-8.
 137. Alsubhi YM, Alhadi AH, Hammudah AM, Alahmadi RA, Aljohani AM, Dubai SA, et al. Comparison of laboratory biomarkers for the prediction of in-hospital mortality and severity of acute pulmonary embolism: A multi-center study. *Saudi Med J.* 2023;44(9):898-903.
 138. Artac I, Omar T, Karakayali M, Ilis D, Karabag Y, Rencuzogullari I. Assessment of the relationship between C-reactive protein to albumin ratio and late-term mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2023;31(4):332-9.
 139. Cavuş UY, Yildirim S, Sönmez E, Ertan C, Ozeke O. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. *Turk J Med Sci.* 2014;44(1):50-5.
 140. Ng PL, Kwok CH, Tsui SH, Tong HK. Raised troponin I in Chinese patients with acute pulmonary embolism suggests complicated clinical course and may predict intensive care unit admission. *Singapore Med J.* 2013;54(2):86-9.
 141. Abul Y, Karakurt S, Ozben B, Toprak A, Celikel T. C-reactive protein in acute pulmonary embolism. *J Investig Med.* 2011;59(1):8-14.
 142. Kirchner J, Obermann A, Stückradt S, Tüshaus C, Goltz J, Liermann D, Kickuth R. Lung Infarction Following Pulmonary Embolism: A Comparative

Study on Clinical Conditions and CT Findings to Identify Predisposing Factors. *Rofö*. 2015;187(6):440-4.

143. Yuan Y, Wang HY, Xing ZC, Hou ZL, Wang JX, Zhang S. Characteristics of pulmonary infarction in patients with acute pulmonary embolism in China: a single-center retrospective observational study. *J Thorac Dis*. 2023;15(11):5961-70.

144. Büyüksirin M, Anar C, Polat G, Karadeniz G. Can the Level of CRP in Acute Pulmonary Embolism Determine Early Mortality? *Turk Thorac J*. 2021;22(1):4-10.

145. Mirambeaux R, León F, Bikdeli B, Morillo R, Barrios D, Mercedes E, et al. Intermediate-High Risk Pulmonary Embolism. *TH Open*. 2019;3(4):e356-e63.

146. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest*. 2010;137(2):254-62.

147. Lee JH, Huh JW, Hong SB, Oh YM, Shim TS, Lim CM, et al. Prognostic value of blood biomarkers in patients with unprovoked acute pulmonary embolism. *Ann Thorac Med*. 2019;14(4):248-53.

148. Gok M, Kurtul A. A novel marker for predicting severity of acute pulmonary embolism: systemic immune-inflammation index. *Scand Cardiovasc J*. 2021;55(2):91-6.

149. Folsom AR, Lutsey PL, Heckbert SR, Cushman M. Serum albumin and risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2010;104(1):100-4.

150. Norton L, Cooper G, Sheerins O, Mac A' Bháird K, Roditi G, Adamson M, et al. Clinical and radiological characteristics of acute pulmonary embolus in relation to 28-day and 6-month mortality. *PLoS One*. 2021;16(12):e0258843.

151. Tiantian Shan ZC, Min Yan, Xiangtao Pan. The Clinical Value of NLR, D-D and CRP/ALB Ratio in the Diagnosis of Pulmonary Thromboembolism. *Journal of Biosciences and Medicines > Vol9 No10, October 2021*. 2021.

152. Sonne-Holm E, Winther-Jensen M, Bang LE, Køber L, Fosbøl E, Carlsen J, Kjaergaard J. Troponin dependent 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2023;56(3):485-94.

153. Haba MŞ C, Tudorancea I, Miftode R, Popa IP, Mitu O, Mihai CT, et al. Pulmonary Embolism Risk Assessment Using Blood Copeptin Concentration and Pulmonary Arteries Thrombotic Burden Evaluated by Computer Tomography. *J Pers Med*. 2022;12(12).

154. Ciurzyński M, Kurnicka K, Lichodziejewska B, Kozłowska M, Pływaczewska M, Sobieraj P, et al. Tricuspid Regurgitation Peak Gradient (TRPG)/Tricuspid Annulus Plane Systolic Excursion (TAPSE) - A Novel Parameter for Stepwise Echocardiographic Risk Stratification in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Circ J*. 2018;82(4):1179-85.

155. Gizem KARATAŞ KILICCIOĞLU Tezcan KAYA Kubilay İSSEVER Ertugrul GÜCLÜ OK. Diagnostic precision of C-reactive protein to albumin ratio for coagulopathy in patients with COVID-19. *Cukurova Medical Journal*. 2022.

156. David W. Hosmer SL. *Applied logistic regression* 2013.

9. ÖZET

GİRİŞ: Pulmoner tromboembolizm (PTE) artan insidans ve azalan mortalite oranı ile birlikte günümüzde hala kardiyovasküler mortalitenin sık görülen bir nedenidir (1). Bu hastalığın seyrini değerlendirmek ve tedavi stratejilerini optimize etmek için daha etkili biyobelirteçlerin araştırılması, klinik değerlendirmeler açısından önemli bir gerekliliktir. Bu bağlamda, enflamasyon belirteçleri ve protein düzeylerine odaklanan çalışmalar, hastalığın prognozunu belirleme ve ona göre tedavi seçme olasılığı sunmaktadır. Son yıllarda, CRP-albümin oranının (CAR) akut PTE’de prognostik bir rolü olduğu öne sürülmüş ve bu konuda çokça çalışma yapılmıştır.

AMAÇ: Bu çalışmada Akut PTE nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda hastalık ağırlığı ve mortalite riski ile CAR arasındaki klinik ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Ek olarak orta–yüksek riskli hastaların bazılarında takipte gelişen trombolitik tedavi endikasyonunu belirlemede CAR’ın prognostik değerinin olup–olmadığını ve CAR ile diğer prognostik belirteçler arasındaki ilişkiyi araştırmayı hedefledik.

MATERYAL VE METOD: Tek merkezli, retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya son 10 yılda (1 Ocak 2012 ve 31 Temmuz 2022 tarihleri arasında) Gazi Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim dalında PTE tanısı ile takip edilen 215 18 yaş üstü hasta alındı. Tüm hastalar mortalite riskine göre 4 gruba ayrıldı. Hastaların CRP, albümin, troponin, D-dimer, Pro-BNP ve EKO bulguları tarandı, CAR değerleri hesaplandı.

BULGULAR: Toplamda 47 hasta düşük, 91 hasta orta-düşük, 59 hasta orta-yüksek, 18 hasta yüksek risk grubundaydı. Hastaların %57,7’si kadın, %42,3’ü erkekti; yaş ortalaması $62,9 \pm 15,5$ idi. Mortalite risk grupları arasında CAR ve diğer biyokimyasal parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p < 0,001$). CAR ile mortalite riski, troponin, D-dimer, Pro-BNP, sPESI, sPAB parametreleri arasında pozitif korelasyon (sırasıyla $r_s = 0,440$,

$p<0,001$, $r_s=0,277$, $p<0,001$, $r_s=0,215$, $p=0,001$, $r_s=0,236$, $p=0,001$, $r_s=0,318$, $p<0,001$, $r_s=0,201$, $p=0,005$), TAPSE ile negatif korelasyon ($r_s=-0,167$, $p<0,001$) bulundu. ROC analizinde CAR'ın orta-yüksek ve yüksek mortalite riskine sahip akut PTE tanılı hastaları bir-birinden ayırt edebilme etkisi zayıf ancak anlamlı bulundu ($p = 0,016$). Orta-yüksek mortalite riskli hastalarda trombolitik tedavi endikasyonunun gelişip gelişmeyeceğini belirlemede CAR'ın prognostik değeri olmadığı görüldü ($p>0,05$).

SONUÇ: Bu çalışmanın sonucunda CAR'ın PTE hastalarında klinik bir öneme sahip olabileceğine, hastalığın prognozunu daha iyi öngörülmesine ve tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olabildiği gösterilmiştir. Ayrıca, bu biyobelirtecın basit ve ekonomik olması, klinik uygulamada avantaj sağlayabilir. Ancak, CAR'ın daha geniş hasta gruplarında doğrulanması için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

10. ABSTRACT

INTRODUCTION: Pulmonary thromboembolism (PTE) with increasing incidence and decreasing mortality rate, is still a common cause of cardiovascular mortality today (1). The investigation for more effective biomarkers to evaluate the course of the disease and optimize treatment strategies is an important requirement for clinical evaluations. In this context, studies focusing on inflammatory markers and protein levels offer the possibility of determining the prognosis of the disease and choosing treatment accordingly. In recent years, it has been suggested that CRP-albumin ratio (CAR) has a prognostic role in acute PTE, and many studies have been conducted on this subject.

PURPOSE: The aim of this study to evaluate the clinical relationship between disease severity and mortality risk and CAR in patients admitted to the hospital with acute PTE. In addition, we aimed to investigate whether CAR has a prognostic value in determining the indication for thrombolytic treatment that develops during follow-up in some intermediate-high risk patients and the relationship between CAR and other prognostic markers.

METHODS: In this single-center, retrospective study, 215 patients over the age of 18 who were followed up with a diagnosis of PTE at Gazi University Department of Pulmonology in the last 10 years (between January 1, 2012 and July 31, 2022) were included. All patients were divided into 4 groups according to mortality risk. CRP, albumin, troponin, D-dimer, Pro-BNP and echocardiography findings of the patients were scanned, and CAR values were calculated.

RESULTS: A total of 47 patients were in the low risk group, 91 patients were in the intermediate-low risk group, 59 patients were in the intermediate-high risk group, and 18 patients were in the high risk group. 57.7% of the patients were female and 42.3% were male; The mean age was 62.9 ± 15.5 . There was a statistically significant difference between mortality risk groups in terms of CAR and other biochemical parameters ($p < 0.001$). Positive correlation between CAR and mortality risk, troponin, D-dimer, Pro-BNP, sPESI, sPAB parameters ($r_s = 0.440$, $p < 0.001$, $r_s = 0.277$, $p < 0.001$, $r_s = 0.215$, $p = 0.001$, $r_s =$ respectively 0.236,

$p=0.001$, $r_s = 0.318$, $p<0.001$, $r_s = 0.201$, $p=0.005$), and a negative correlation with TAPSE ($r_s=-0.167$, $p<0.001$) was found. In the ROC analysis, the effect of CAR in distinguishing between acute PTE patients with intermediate-high and high mortality risk was found to be weak but significant ($p = 0.016$). It was observed that CAR did not have a prognostic value in determining whether thrombolytic therapy would be indicated in patients with intermediate-high mortality risk ($p>0.05$).

CONCLUSION: As a result of this study, it has been shown that CAR may have clinical importance in PTE patients and can help better predict the prognosis of the disease and determine treatment strategies. Additionally, the simplicity and economical nature of this biomarker may be advantageous in clinical practice. However, further studies are needed to confirm CAR in larger patient groups.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Aysel

Soyadı: ORUJLU

Doğum Yeri ve Tarihi: [REDACTED]

Eğitimi:

2019-2024; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim dalı, Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi

Üniversite:

2010-2016; Azerbaycan Tıp Üniversitesi Tıp Fakültesinde

Lise:

1999-2010; Bakü 34 no'lu Okul

Yabancı dil:

Rusca ve İngilizce

Üye olduğu bilimsel kuruluşlar:

Türk Toraks Derneği, Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği, European Respiratory Society