



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

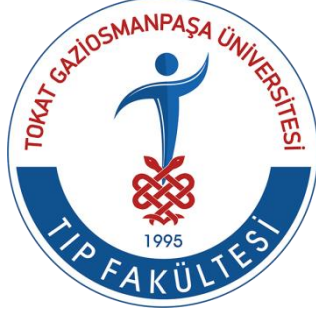
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PULMONER EMBOLİ VAKALARINDA HETEROJENİTEYİ ANLAMAK: RİSK
GRUPLARININ KÜMELEME ANALİZİ İLE BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa PARTİ

TOKAT-2025



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PULMONER EMBOLİ VAKALARINDA HETEROJENİTEYİ ANLAMAK: RİSK
GRUPLARININ KÜMELEME ANALİZİ İLE BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa PARTİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ahmet Cemal PAZARLI

TOKAT-2025

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesinde yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım, aynı zamanda uzmanlık eğitim sürecim boyunca her an yanımda olan, tecrübesi, teorik ve pratik konulardaki yaklaşımı ile bu noktaya gelmemde büyük emeği olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ahmet Cemal PAZARLI'ya

Asistanlık eğitim süresi boyunca bilgi birikimi ve tecrübesi ile her zaman yanımda olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen anabilim dalı başkanımız, hocam Prof. Dr. Handan İNÖNÜ KÖSEOĞLU'na

Uzmanlık eğitimi süresi boyunca hoşgörüsü, bilgisi ve tecrübesi ile yanımda olan değerli hocalarım Doç. Dr. Halil İbrahim YAKAR'a, sayın Dr. Öğr. Üyesi Gökhan AYKUN'a

Tezimin istatistiksel analizlerini gerçekleştiren Doç. Dr. Osman DEMİR'e

Hayatıma girdiği günden bu yana her zaman yanımda olan, sevgisiyle en zor dönemleri atlatmamı sağlayan biricik eşim Fatmagül PARTİ'ye

Yoğun dönemlerimde sabır gösteren, beraber geçireceğimiz günlerin umuduyla hayal kuran sevgili çocuklarım Erva, Miraç ve Eymen'e

Asistanlık süresi boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum, beraber çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Son olarak bugünlere gelmemde büyük emeği olan, yardımını ve desteğini esirgemeyen canım aileme sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	ix
KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Pulmoner Tromboemboli.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Patofizyoloji.....	4
2.1.4. Risk Faktörleri	7
2.1.5. Klinik Değerlendirme ve Klinik Olasılık Değerlendirme Skorları.....	13
2.1.6. Tanı ve Değerlendirme Yöntemleri	18
2.1.6.1. Akciğer Röntgeni	18
2.1.6.2. Arter Kan Gazı	21
2.1.6.3. Elektrokardiyografi	22
2.1.6.4. D-Dimer	24
2.1.6.5. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi.....	25
2.1.6.6. Akciğer Sintigrafisi	27
2.1.6.7. Alt Ekstremit Venöz Ultrasonografi.....	30
2.1.6.8. Konvansiyonel Venografi:	31
2.1.6.9. Ekokardiyografi.....	31
2.1.6.10. Pulmoner Anjiyografi	36
2.1.6.11. Manyetik Rezonans Anjiyografi	36
2.1.6.12. Dual Enerjili Bilgisayarlı Tomografi:	37
2.1.6.13. Multiorgan Ultrasonografi:	38
2.1.6.14. Troponin I ve T:	39

2.1.6.15. NT-proBNP:	39
2.1.6.16. Diğer laboratuvar parametleri	40
2.1.7. Risk Değerlendirme	40
3.GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:	46
3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri:	46
3.3. Veri Toplama Süreci	46
3.4. İstatistiksel Analiz	48
3.5. Kümeleme Analizi.....	48
4.BULGULAR.....	49
Model Özeti ve kümeleme kalitesi.....	56
Küme Büyüklükleri.....	57
5.TARTIŞMA	89
6. SONUÇ	96
7. KAYNAKÇA.....	97

ÖZET

Amaç:

Bu çalışmanın amacı, pulmoner emboli (PE) hastalarının klinik, semptom, laboratuvar ve radyolojik özelliklerine göre gösterdiği heterojenliği değerlendirmek ve benzer özelliklere sahip alt grupları belirleyerek risk profillerini tanımlamaktır. Bu doğrultuda, İki-Aşamalı Kümeleme (Two-Step Cluster) analizi ile farklı klinik fenotiplerin ortaya konması ve bu fenotipler üzerinden kişiselleştirilmiş tanı, takip ve tedavi stratejilerine zemin hazırlanması hedeflenmiştir. Ayrıca, tanımlanan kümelerin biyobelirteç düzeyleri, prognostik skorlamalar, radyolojik bulgular ve sağkalım sonuçlarıyla ilişkilendirilerek klinik anlamlılığının gösterilmesi; bu sayede yüksek riskli hastaların erken dönemde saptanmasına ve hasta yönetiminin daha etkin hale getirilmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem:

Bu retrospektif çalışmada, 2020–2024 yılları arasında kliniğimizde PE tanısı alan toplam 366 hasta değerlendirildi. Tanı; klinik bulgular, laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri (BT anjiyografi, EKO, Doppler USG) ve klinik skorlamalar (Wells, Geneva, PESI) ile doğrulandı. Hastaların yaş, cinsiyet, semptom, vital bulgu, laboratuvar parametreleri, radyolojik özellikleri ve risk faktörleri kaydedildi. İstatistiksel analizlerde ANOVA/Kruskal-Wallis ve ki-kare testleri kullanıldı; $p<0,05$ anlamlı kabul edildi. Kümeleme analizi İki-Aşamalı Kümeleme yöntemi ile gerçekleştirildi ve küme sayısı Silhouette ölçütü yöntemi ile optimize edildi. Tüm analizler SPSS 22.0 yazılımı ile yapıldı.

Bulgular:

Çalışmaya dahil edilen 366 hastanın yaş ortalaması $62,4\pm16,2$ yıl olup; %53,8'i (n=197) erkek, %46,2'si (n=169) kadındı. Hastaların başvuru semptomları arasında en sık görülenler nefes darlığı %67,5 (n=247), göğüs ağrısı %47,5 (n=174) ve öksürük %20,8 (n=76) idi. Fizik muayene ve vital parametrelerde en sık saptanan üç bulgu; satürasyon düşüklüğü %29,5 (n=108), takipne %24,9 (n=91) ve taşikardi %22,7(

n=83) olarak belirlendi. Hastaların %36,1'inde (n=132) ek sistemik hastalıklar mevcuttu.

Semptom ve klinik bulgulara dayalı 18 değişken üzerinden yapılan İki-Aşamalı Kümeleme analizi sonucunda beş fenotip tanımlandı (Silhouette=0,65). Analiz, kümeler arasında semptom profilleri, hemodinamik ölçütler, biyobelirteçler ve prognostik skorlar açısından anlamlı farklılıklar olduğunu gösterdi. Belirleyici Değişken Analizi (Predictor Importance) sonucunda, kümeler arasında en yüksek ayırt edici güce sahip parametre “bacakta şişme” olarak belirlendi. Çarpıntı, taşikardi, satürasyon düşüklüğü ve bacakta hassasiyet de diğer yüksek önem düzeyine sahip parametreler olarak öne çıktı (tümü $p<0,05$).

Radyolojik bulgular incelendiğinde, sağ ventrikül dilatasyonu, pulmoner arter genişlemesi ve bilateral/segmental-subsegmental trombüsler açısından kümeler arasında anlamlı farklılıklar izlendi ($p<0,05$). Bu bulgular özellikle Küme 5'te belirgin olup, yüksek riskli klinik tabloyu destekledi. Klinik semptomlar açısından nefes darlığı, çarpıntı, taşikardi, takipne, satürasyon düşüklüğü ve hipotansiyon özellikle Küme 5'te daha yüksek oranda bulundu (tümü $p<0,05$). Ayrıca senkop ve hemoptizi bu kümede daha sık görüldü ($p<0,05$). Bacakta şişme ve hassasiyet ise Küme 3'te belirgin olup DVT birlikteliğini destekledi.

Biyokimyasal ve hemodinamik parametrelerde, D-dimer, troponin T, NT-proBNP(N-terminal pro-B tipi Natriüretik Peptid) pg/mL, CK-MB ve sPAP değerleri açısından kümeler arasında anlamlı farklılıklar bulundu (tümü $p<0,05$). Özellikle Küme 5, bu parametrelerde en yüksek düzeylere sahip olup kardiyak yüklenme ve miyokardiyal hasarı işaret etti. Çoklu karşılaştırma analizlerinde, Küme 5'in D-dimer, troponin T ve CK-MB düzeylerinde anlamlı yüksekliğe sahip olduğu (tümü $p<0,01$), NT-proBNP değerlerinin de bu kümede yüksek olmasına rağmen anlamlılığa ulaşmadığı ($p=0,08$) belirlendi. Hastanede kalış süresi, Küme 5'te Küme 1 ve Küme 4'e kıyasla daha uzun bulundu ($p<0,05$).

Elde edilen bulgulara göre; “Semptomatik Stabil PE Fenotipi” (Küme 1) daha düşük riskli ve stabil olguları temsil ederken, ileri yaş ve yüksek komorbidite yükü olan grup “Subklinik Kardiyak Etkilenimli Yaşlı PE Fenotipi” (Küme 2) olarak ayrıştı.

Genç ve hafif seyirli olgular “Ayaktan Tedavi Edilebilir PE Fenotipi”ni (Küme 3) oluşturdu. Malignite oranı yüksek ve çoğunlukla tesadüfen saptanan olgular “Maligniteye Bağlı Sessiz PE Fenotipi” (Küme 4) olarak belirlendi. En ağır klinik tabloyu ise yüksek biyobelirteç düzeyleri, uzamış yatış süresi, mortalite varlığı ve masif PE oranının en yüksek bulunduğu grup olan “Hemodinamik Olarak İnstabil Yüksek Riskli PE Fenotipi” (Küme 5) temsil etti (%50, $p<0,001$).

Sonuç:

PE’nin zamanında tanısı, erken tedavi ile önlenebilecek mortalite ve morbidite nedeniyle kritik öneme sahiptir. Çalışmamız, PE’nin tek tip bir hastalık olmadığını, klinik seyir ve prognoz açısından oldukça heterojen bir yapıya sahip olduğunu ortaya koymuştur. Sonuç olarak, PE’nin tanı ve tedavisinde kümeleme analizleri gibi veri odaklı yöntemlerin, hastalık heterojenitesini anlamada ve hasta yönetimini iyileştirmede değerli araçlar olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Küme analizi, pulmoner emboli, malignite, komorbidite, heterojenite, fenotip, prognoz, mortalite

ABSTRACT

Objective:

The aim of this study was to evaluate the heterogeneity of patients with pulmonary embolism (PE) based on their clinical, symptomatic, laboratory, and radiological characteristics, and to identify subgroups with similar profiles in order to define their risk stratification. In this context, Two-Step Cluster analysis was applied to determine distinct clinical phenotypes, with the goal of facilitating personalized diagnostic, follow-up, and treatment strategies. Furthermore, the identified clusters were assessed in relation to biomarker levels, prognostic scores, radiological findings, and survival outcomes to demonstrate their clinical significance, thereby contributing to the early identification of high-risk patients and the improvement of patient management.

Materials and Methods:

This retrospective study included 366 patients diagnosed with PE in our clinic between 2020 and 2024. The diagnosis was confirmed by clinical findings, laboratory tests, imaging modalities (CT angiography, echocardiography, Doppler ultrasonography), and clinical scoring systems (Wells, Geneva, PESI). Demographic data, symptoms, vital signs, laboratory parameters, radiological features, and risk factors were recorded. Statistical analyses were performed using ANOVA/Kruskal-Wallis and chi-square tests, with $p < 0,05$ considered significant. Cluster analysis was performed with the Two-Step Cluster method, and the optimal number of clusters was determined using the Silhouette method. All analyses were conducted with SPSS version 22.0.

Results:

The mean age of the study population ($n=366$) was 62.4 ± 16.2 years; 53.8% ($n=197$) were male and 46.2% ($n=169$) were female. The most common presenting symptoms were dyspnea 67.5% ($n=247$), chest pain 47.5% ($n=174$), and cough 20.8% ($n=76$). The most frequent physical and vital signs were oxygen desaturation 29.5%

(n=108), tachypnea 24.9% (n=91), and tachycardia 22.7% (n=83). Comorbidities were present in 36.1% (n=132) of patients.

Based on 18 variables derived from symptoms and clinical findings, Two-Step Cluster analysis identified five distinct phenotypes (Silhouette=0.65). The analysis revealed significant intercluster differences in symptom profiles, hemodynamic parameters, biomarkers, and prognostic scores. Predictor Importance analysis demonstrated that “leg swelling” had the strongest discriminative power among clusters, followed by palpitations, tachycardia, oxygen desaturation, and leg tenderness (all $p<0,05$).

Radiological findings, including right ventricular dilatation, pulmonary artery enlargement, and bilateral/segmental-subsegmental thrombi, differed significantly among clusters ($p<0,05$), being most prominent in Cluster 5, consistent with its high-risk clinical profile. In terms of symptom distribution, dyspnea, palpitations, tachycardia, tachypnea, oxygen desaturation, and hypotension were significantly more frequent in Cluster 5 (all $p<0,05$). Syncope and hemoptysis were also more common in this cluster ($p<0,05$). Leg swelling and tenderness were predominantly observed in Cluster 3, supporting its association with concomitant DVT ($p<0,05$).

Biochemical and hemodynamic parameters including D-dimer, troponin T, NT-proBNP, CK-MB, and sPAP differed significantly across clusters (all $p<0,05$). Cluster 5 showed the highest levels of these markers, indicating cardiac strain and myocardial injury. D-dimer levels were elevated in both Cluster 3 and Cluster 5 ($p<0,01$), consistent with increased thrombotic activity. Hospitalization duration was also longer in Cluster 5 ($p<0,05$). Smoking history (pack-years) did not differ significantly among clusters ($p>0,05$). Multiple comparison analyses confirmed that Cluster 5 exhibited significantly higher levels of D-dimer, troponin T, and CK-MB (all $p<0,01$), whereas NT-proBNP was higher but not statistically significant ($p=0,08$). Length of hospital stay was significantly longer in Cluster 5 compared with Clusters 1 and 4 ($p<0,05$).

The identified phenotypes were characterized as follows: “Symptomatic Stable PE Phenotype” (Cluster 1) represented lower-risk and stable cases; “Elderly PE

Phenotype with Subclinical Cardiac Involvement” (Cluster 2) included older patients with high comorbidity burden; “Outpatient-Treatable PE Phenotype” (Cluster 3) reflected younger, low-risk cases with mild disease course; “Malignancy-Associated Silent PE Phenotype” (Cluster 4) consisted of cases with high malignancy prevalence, often incidentally diagnosed; and “Hemodynamically Unstable High-Risk PE Phenotype” (Cluster 5) represented the most severe group, with elevated biomarker levels, prolonged hospitalization, higher rates of massive PE (50%, $p<0,001$), and lower survival. Overall survival was significantly reduced in the unstable phenotype ($p<0,001$).

Conclusion:

The timely diagnosis of PE is critical due to its association with high mortality and morbidity, which can be mitigated with early treatment. This study demonstrates that PE is not a homogeneous disease but rather exhibits substantial heterogeneity in clinical course and prognosis. In conclusion, data-driven methods such as cluster analysis provide valuable insights into disease heterogeneity and may serve as useful tools for improving patient management and guiding individualized therapeutic strategies in PE.

Keywords: Cluster analysis, pulmonary embolism, malignancy, comorbidity, heterogeneity, phenotype, prognosis, mortality

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AHA: Amerikan Kalp Derneği

AKG: Arter kan gazı

BNP: Brain natri-üretik peptid

BTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi

DE-BTPA: Dual enerjili bilgisayarlı tomografi anjiyografi

DVT: Derin ven trombozu

EANM: Avrupa Nükleer Tıp Topluluğu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

ESC: Avrupa Kardiyoloji Topluluğu

HRT: Hormon replasman tedavisi

KDU: Kompresyon doppler ultrasonografi

MRA: Manyetik rezonans anjiyografi

PAB: Pulmoner arter basıncı

PE: Pulmoner emboli

PESI: Pulmoner emboli ağırlık indeksi

PVD: Pulmoner vasküler direnç

RV: Sağ ventrikül

TTE: Trans torasik ekokardiyografi

USG: Ultrasonografi

VTE: Venöz tromboemboli

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Pulmoner tromboemboli patofizyolojisi.....	7
Şekil 2: PE akciğer grafisinde Hampton Üçgeni bulgusu	20
Şekil 3: PE hastasında akciğer grafisinde Westermarck bulgusu.....	21
Şekil 4: PE de EKG bulguları	24
Şekil 5: PE tanılı bir hastanın pulmoner bt anjiyografi kesiti görüntüsü.....	26
Şekil 6: PE tanılı bir hastanın bt anjiyografi kesiti görüntüsü	26
Şekil 7: PE tanılı bir hastanın V/P sintigrafi tarama kesit görüntüleri	30
Şekil 8: PE tanılı hastada ekokardiyografide Mc Connell bulgusu	34
Şekil 9: PE tanılı hastada ekokardiyografide D sign bulgusu	35
Şekil 10: İki aşamalı Kümeleme Sonuçlarına Göre Model Özeti ve Kümeleme Kalitesi	56
Şekil 11: Kümeleme Sonrası Elde Edilen Grupların Örneklem İçindeki Dağılımı...	57
Şekil 12: Kümeleme Modelinde Değişkenlerin Ayırıcı Güçlerine Göre Önem Düzeyleri	58

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Virchow triadı ve altta yatan sebepleri	9
Tablo 2: VTE Risk faktörleri	11
Tablo 3: Kalıtsal risk faktörleri	13
Tablo 4: PE hastalarında semptomlar ve klinik bulgular	14
Tablo 5: Wells Skoru	15
Tablo 6: Basitleştirilmiş Wells Skoru	16
Tablo 7: Geneva ve Modifiye Geneva skorlaması	17
Tablo 8: PE akciğer grafisi bulguları	19
Tablo 9: PE EKG bulguları ve altta yatan mekanizmalar	23
Tablo 10: PE tanısında V/P SPECT yöntemi (EANM 2019 Rehberi).....	28
Tablo 11: V/P sintigrafi sonucuna göre PE tanısı (EANM 2019 rehberi)	29
Tablo 12: PE de ekokardiyografi bulguları ve açıklamaları	33
Tablo 13: PE ekokardiyografi bulgularının görülme oranları	35
Tablo 14: Dual enerjili BT anjiyografi özet tablosu	38
Tablo 15: Hemodinamik instabilitenin tanımı	41
Tablo 16: PE Şiddet İndeksi ve basitleştirilmiş PESI	42
Tablo 17: PE Şiddetinin Sınıflandırılması ve Erken (Hastanede veya İlk 30 Günde) Ölüm Riski (Akut PE olgularında erken mortalite riskine göre sınıflama) *	43
Tablo 18: Katılımcıların Klinik Bulgular ve Semptomlara Göre Dağılımı	50
Tablo 19: Risk faktörlerine ait dağılım	51
Tablo 20: PE Tanısında Kullanılan Klinik Skorlama Sistemlerine Göre Hasta Dağılımı	53
Tablo 21: Akciğer Grafisi ve Pulmoner BT Anjiyografisi ile Değerlendirilen Radyolojik Bulguların Dağılımı.....	54
Tablo 22: Çalışma Grubuna Ait Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Tanımlayıcı İstatistikleri.....	55
Tablo 23: İki Aşamalı Kümeleme algoritması ile oluşturulan beş farklı kümenin örneklem içindeki oranları, klinik semptom dağılımları ve ayırt edici değişkenlerin önem düzeyleri	60
Tablo 24: Klinik, Radyolojik Bulgular ve Risk Skorlarının Kümelere Göre Dağılımı	63
Tablo 25: Kümeler Arası Anlamlı Değişkenlere Ait Çoklu Karşılaştırmalar	71
Tablo 26: İki Aşamalı Kümeleme Analizi ile Belirlenen Gruplar Arasında Biyokimyasal ve Hemodinamik Parametrelerin Dağılımı	79
Tablo 27: Kümeler Arası Yaş Ortalamalarının Çoklu Karşılaştırma Analizi Sonuçları	81
Tablo 28: İki Aşamalı Kümeleme Yöntemi ile Oluşturulan Beş Küme Arasında D- dimer Düzeylerinin İkili Karşılaştırma Analizi Sonuçları	84
Tablo 29: İki Aşamalı Kümeleme Yöntemi ile Oluşturulan Beş Küme Arasında Troponin_T Düzeylerinin İkili Karşılaştırma Analizi Sonuçları	85
Tablo 30: İki Aşamalı Kümeleme Yöntemi ile Oluşturulan Beş Küme Arasında NT- proBNP Düzeylerinin İkili Karşılaştırma Analizi Sonuçları	85

Tablo 31: İki Aşamalı Kümeleme Yöntemi ile Oluşturulan Beş Küme Arasında CK-MB Düzeylerinin İkili Karşılaştırma Analizi Sonuçları	86
Tablo 32: İki Aşamalı Kümeleme Yöntemi ile Oluşturulan Beş Küme Arasında hastane yatış sürelerinin İkili Karşılaştırma Analizi Sonuçları.....	86
Tablo 33: Pulmoner Emboli Hastalarında Kümeleme Sonuçlarına Göre Klinik Fenotiplerin Tanımlanması ve Risk Düzeyleri	88



1. GİRİŞ VE AMAÇ

PE genellikle alt ekstremitte derin ven trombozlarının (DVT) embolizasyonu sonucunda gelişen, ani başlangıçlı ve yaşamı tehdit edebilecek potansiyele sahip ciddi bir kardiyovasküler hastalıktır. Hastalığın klinik seyri son derece değişken olup, asemptomatik olgulardan başlayarak, hemodinamik olarak destabilize fulminan tablolara ve hatta ani kardiyak arrestle sonuçlanabilecek ağır klinik durumlara kadar uzanan geniş bir spektrumda seyredebilir. Bu belirgin klinik heterojenite, PE'nin tanı ve tedavi süreçlerini karmaşık hale getirmekte, dolayısıyla standart yaklaşımların ötesine geçilerek bireyselleştirilmiş tıbbi stratejilere olan ihtiyacı ortaya koymaktadır.

Son yıllarda, tıpta kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının ön plana çıkmasıyla birlikte, hastalıkların klinik alt gruplarını daha ayrıntılı biçimde tanımlayabilmek amacıyla gelişmiş istatistiksel ve hesaplamalı yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Bu kapsamda, veri madenciliği ve makine öğrenmesine dayalı analiz teknikleri, özellikle klinik olarak heterojen yapıya sahip hastalık gruplarında sınıflama ve öngörülebilirlik kabiliyetleri sayesinde dikkat çekmektedir. Bu yöntemlerden biri olan kümeleme analizi (cluster analysis), benzer klinik, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri gösteren hasta gruplarını tanımlamaya olanak sağlayarak, hastalıkların alt tiplerini belirlemede ve olası prognozları tahmin etmede güçlü bir araç olarak öne çıkmaktadır.

Bu bağlamda, çalışmamızın temel amacı, kliniğimizde tanısı konulmuş PE olgularını; mevcut klinik bulguları, laboratuvar parametreleri, görüntüleme sonuçları ve kullanılan risk skorları temelinde değerlendirerek kümeleme analizi yoluyla sınıflandırmaktır. Elde edilecek bu sınıflandırma sayesinde PE'nin klinik heterojenitesinin daha iyi anlaşılması hedeflenmekte; benzer özelliklere sahip hasta kümelerinin belirlenmesiyle birlikte, bu gruplara özgü tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine bilimsel zemin hazırlanması amaçlanmaktadır. Ayrıca, bu analizlerin, sağlık hizmeti sunumunun daha etkin ve hedefe yönelik hale getirilmesine, kaynak kullanımının rasyonelleştirilmesine ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesine katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Tromboemboli

2.1.1. Tanım

Emboli sözcüğü ilk defa 1856'da Von Virchow tarafınca kullanılmış ve pulmoner emboli ile venöz tromboz ilişkilendirilmiştir. Venöz tromboemboli (VTE) ise PE ve/veya derin ven trombozu (DVT) klinik bulguları ile ortaya çıkan kardiyovasküler bir hastalıktır [1]. VTE nin en ciddi klinik tablosu ise PE'dir [2]. PE, sistemik venlerden gelen trombüslerin ya da nadiren trombüs dışı maddelerin (yağ, amnion sıvısı, tümör hücreleri, hava, septik materyal gibi) pulmoner arter ve/veya dallarına ulaşp tıkanmasına denir [3, 4]. Akut PE, çoğunlukla alt ekstremitelerde derin venlerinden kaynaklanan venöz sistemde oluşan trombüslerin koparak sağ ventrikül yoluyla pulmoner arter ve/veya dallarını tıkanmasıdır. Hastalar senkop, nefes darlığı, plöretik göğüs ağrısı gibi şikayetlerle genellikle acil başvurularında tanı alırlar. Hipoksi, taşikardi, hipotansiyon bulguları da tabloya eşlik edebilir [1]. Pulmoner damar yatağında tıkanıklık %90'ın üzerinde derin bacak venlerinden kopan trombüs veya parçasına bağlı gelişmekte, diğer trombüs dışı nedenler nadiren karşımıza çıkmaktadır [4]. Adipositler, hematopoietik hücreler, amniyotik hücreler ve tümör hücreleri gibi çeşitli hücreler, nontrombotik embolizasyona yol açabilir. Nadir olarak görülen bu olgularda semptomlar VTE'ye benzer ancak küçük partiküller görüntüleme yöntemleri ile tespit edilemeyebilir [2]. PE; mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olabilen, önlenabilir bir hastalıktır [5]. PE, önemli komplikasyonları önlenabilir bir hastalık olmakla birlikte ülkemiz ve dünyada tromboprofilaksi açısından ihmal edilmekte olan akut ölüme sebebiyet veren kardiyovasküler hastalıklar içerisinde koroner arter hastalığı ve inmeden sonra üçüncü sırada yer almaktadır [6, 7].

2.1.2. Epidemiyoloji

Akut miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olayların ardından, tüm dünyada en sık görülen kardiyovasküler hastalık venöz tromboembolidir (VTE). Derin ven trombozu (DVT) için bildirilen insidans oranları 53–162/100.000, PE için ise 39–115/100.000 arasında değişmektedir. Tanı almamış ve asemptomatik seyreden ani ölümler de dikkate alındığında, gerçek insidans oranlarının daha yüksek olabileceği düşünülmektedir [2].

PE'nin prevalansı ve insidansı; coğrafi bölge, demografik özellikler, genetik faktörler, yaşam tarzı, sağlık hizmetlerine erişim ve tanı yöntemlerindeki farklılıklar gibi etkenlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa'da yapılan çalışmalarda insidans oranlarının benzer olduğu, Asya ve Afrika'da ise bu oranların daha düşük olabileceği bildirilmiştir [8].

VTE insidansına ilişkin en kapsamlı veriler, ABD ve Avrupa ülkelerinden elde edilmiştir. Amerikan Kalp Derneği'nin 2021 tarihli raporuna göre, ABD'de her yıl yaklaşık 1.220.000 yeni VTE vakası gelişmektedir. Avrupa'da ise, altı ülkede (toplam nüfus: 310,4 milyon) yıllık olarak 296.000 PE ve 466.000 DVT vakası tahmin edilmektedir [9]. PE ve DVT'yi kapsayan venöz tromboembolizmin küresel yıllık insidansının 10 milyondan fazla olduğu bildirilmektedir [10]. Ülkemizde VTE insidansı 23–269/100.000 arasında değişmekte olup, hastalık sıklıkla ileri yaş grubunda görülmektedir [7]. Son yıllarda yapılan çalışmalar, VTE insidansının ve görülme yaşının arttığını, ancak mortalitenin azaldığını göstermektedir [6, 11]. VTE genellikle ileri yaş hastalığıdır ve insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Her 10 yıllık yaş artışı, VTE riskini yaklaşık 1,8 ila 2,8 kat artırmaktadır. Bu riskin, özellikle 50 yaş ve üzeri bireylerde daha belirgin olduğu bildirilmektedir [12]. 60 yaş üzeri bireylerde PE daha sık görülmekte, 80 yaş ve üzeri bireylerde ise insidans 100.000 kişi başına 500 vakaya kadar ulaşabilmektedir [2].

Gebelik ve hormon replasman tedavisi gibi durumların VTE riskini artırdığı bilinmekle birlikte, cinsiyet ile VTE sıklığı arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir [13]. VTE öyküsü bulunan bireylerin kardeşlerinde, genel popülasyona

kıyasla yaklaşık üç kat daha fazla risk saptanmıştır [14]. VTE'ye bağlı mortalite oranı, tanı ve tedavi olanaklarındaki gelişmelere bağlı olarak zamanla azalmış olsa da, mortalite altta yatan hastalıkların varlığına ve PE'nin ciddiyetine göre farklılık gösterebilmektedir [15-17]. PE'nin akut evresinde (ilk birkaç saat ya da gün içinde) mortalite oranı oldukça yüksektir. Tanı konmamış ve tedavi edilmemiş olgularda mortalite %30'a kadar çıkabilmektedir. Antikoagülan tedavi alamayan bireylerde mortalite oranı %53'e kadar çıkabilmektedir. Düşük riskli PE olgularında mortalite saptanmazken, hemodinamik olarak instabil hastalarda 7. gün itibarıyla mortalite oranı %6,5, 30. günde ise %2,8 olarak rapor edilmiştir [18-21]. Buna karşın, zamanında tanı konarak uygun tedavi uygulanan hastalarda bu oran %2–8 seviyelerine düşmektedir [22]. Mortalite ile kanser, kronik kardiyopulmoner hastalıklar ve ileri yaş arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir [23-25]. Tedavi sonrası hastaların %5–23'ünde nüks gelişebilmektedir.

VTE sonrası ilk iki yıl içerisinde nüks riski en yüksek seviyededir, bu dönem sonrasında ise risk azalma eğilimindedir. Gelişen nüks, mortalite riskini artırmaktadır [26-30].

Bu nükslerin en sık görüldüğü dönem, tedavi sonrası 6–12. aylar arasındır. Nüks riski en fazla idiyopatik olgularda, kalıtsal trombofilisi bulunanlarda, malign hastalığı olanlarda ve tedavi sonrası D-dimer düzeyi yüksek seyreden bireylerde görülmektedir [24, 31].

2.1.3. Patofizyoloji

PE genellikle derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonu olarak gelişir ve trombüs çoğunlukla alt ekstremitenin proksimal venlerinden (iliyak, femoral, popliteal) köken alır. Embolinin sıklıkla akciğerin alt loblarına yerleştiği gözlenmektedir.

Venöz tromboembolizm (VTE), hemostatik dengenin bozulması sonucunda ortaya çıkar. Bu denge bozulduğunda tromboz gelişimine zemin hazırlayan üç temel mekanizma, 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanan *Virchow triadı* olarak bilinir:

damar endotel hasarı, hiperkoagulabilite ve staz. VTE olgularının yaklaşık %75'inde bu üç faktörden birine neden olan edinsel ve/veya kalıtsal etmenler saptanabilmektedir [32, 33].

PE fizyopatolojik süreci; gaz değişiminde bozulma, kardiyovasküler değişiklikler ve infarktüs olmak üzere üç temel başlık altında incelenmektedir. (Bkz. Şekil 1)

Tıkanan damar sayısı ve çapı, emboli büyüklüğü, hastanın kardiyopulmoner rezervi, vasküler dilatasyona bağlı refleks vazokonstriksiyon, inflamatuvar mediyatörler, serotonin ve tromboksan gibi mediatörlerin etkisi; PE'nin fizyopatolojisinde ve klinik semptomlarında belirleyici rol oynar. Gaz değişiminde bozulma, vasküler yatağın mekanik ve fonksiyonel tıkanıklığına bağlı olarak V/P oranının bozulması ve inflamasyona bağlı gelişen surfaktan disfonksiyonu ile atelektaziye sekonder oluşan intrapulmoner şantlarla ilişkilidir [34].

PE, pulmoner vasküler yatağın trombüs ile tıkanması sonucunda gaz değişiminde bozulmaya yol açar ve ventilasyon/perfüzyon (V/P) oranında belirgin bir uyumsuzluk meydana getirir. Alveolar ventilasyon büyük ölçüde korunmasına rağmen, pulmoner kapiller düzeydeki kan akımının azalması ölü boşluk ventilasyonunun artmasına neden olur; bu durumun bir sonucu olarak hipoksemi gelişir. Buna ek olarak, serotonin gibi vazokonstriktör mediatörlerin etkisiyle akciğerin sağlam bölgelerinde dahi vazospazm oluşarak kan akımı daha da azalabilir. Aynı zamanda, inflamatuvar mediatörlerin lokal birikimi solunum merkezini uyararak hipokapni ve solunumsal alkalozla sonuçlanabilecek bir ventilatuvar yanıtı tetikler [35].

V/P dengesizliği, trombüsün bulunduğu alanlarda kan akımının azalması ve akımın sağlıklı bölgelere yönlendirilmesiyle daha da belirginleşir. Bu değişimler, pulmoner oksijenizasyonu bozarak hipoksemiye neden olur.

PE sırasında pulmoner vasküler direnç (PVD), hem mekanik tıkanıklık hem de hipoksik vazokonstriksiyon sonucunda artar. Tromboksan A2 ve serotonin gibi mediyatörler bu süreçte rol alır [2, 36]. Pulmoner vasküler yatağın %30-50'si

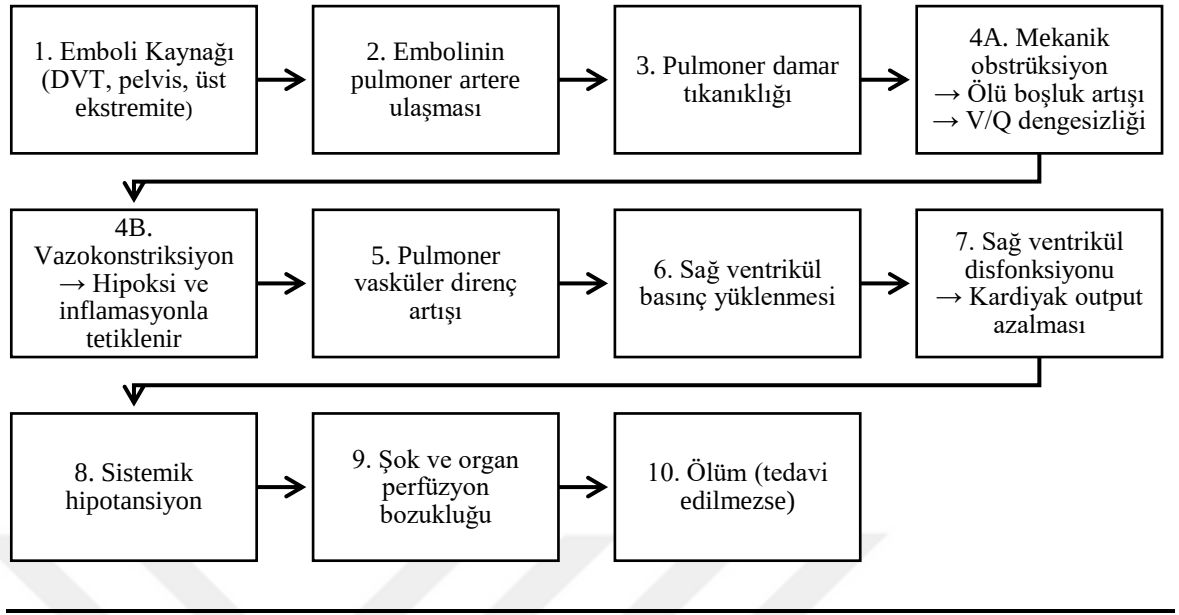
tıkandığında pulmoner arter basıncında (PAB) artış gözlenir [37, 38]. Eğer vasküler tıkanıklık %75'e ulaşırsa, sağ ventrikül pulmoner akımı sürdürebilmek için 50 mmHg'yi aşan sistolik basınç üretmek zorunda kalır. Bu yüklenme sonucunda sağ ventrikülde dilatasyon ve kasılma fonksiyonlarında bozulma meydana gelir. Artmış volüm ve basınç, miyozit gerilimini artırarak ventrikül disfonksiyonuna yol açar. Bu süreç, nörohümorale aktivasyonu tetikleyerek inotropik ve kronotropik uyarılara neden olur. Telafi mekanizmaları sistemik vazokonstriksiyon aracılığıyla kan basıncını dengelemeye çalışsa da, bu yeterli olmazsa sistemik hipotansiyon gelişebilir [39].

Ayrıca bronkokonstrüksiyon, V/P dengesizliği ve alveoler hipoventilasyon gibi etkiler, gaz değişimini daha da bozar. Bu süreçler sonucunda sağ ventrikülün yükü artar, ventriküler dilatasyon ve disfonksiyon meydana gelir [40].

PVR'deki artış, sağ ventrikülün çıkış direncini artırarak sağ ventrikül (RV) dilatasyonuna ve intraventriküler septumun düzleşmesine neden olur. Bu durum sağ dal bloğu gelişimini kolaylaştırabilir ve ventriküler senkronizasyonda bozulmalara yol açabilir.

Aynı zamanda, trombüsün parçalanmasıyla ortaya çıkan proinflatuar mediyatörler, pulmoner endotel üzerinde inflamasyonu başlatır. Bu inflamasyon, vasküler geçirgenliği artırarak pulmoner ödem gelişimine neden olabilir [41, 42].

Akciğer dokusu oksijenlenmesini pulmoner dolaşım, bronşiyal dolaşım ve ventilasyon ile sağlar. Küçük trombüsler distal segmental veya subsegmental damarları tıkadığında pulmoner infarktüs gelişebilir. Bu emboliler hemodinamiği büyük ölçüde etkilemese de, alveolar hemoraji, plevral efüzyon ve plörit gibi klinik bulgulara neden olabilir [31, 43]. Özellikle mevcut kardiyopulmoner hastalığı olan bireylerde bronşiyal arter kan akımı ve ventilasyonun da etkilenmesi pulmoner infarktüs riskini artırmaktadır.



Şekil 1: Pulmoner tromboemboli patofizyolojisi

2.1.4. Risk Faktörleri

PE gelişiminde hem kalıtsal hem de edinsel pek çok risk faktörü tanımlanmıştır [44]. Edinsel risk faktörleri arasında; son altı hafta içerisinde geçirilmiş büyük cerrahi girişimler, travmalar, uzun süreli immobilizasyon, hormon replasman tedavisi, oral kontraseptif kullanımı, aktif malignite varlığı, altı saatten uzun süren oturarak yapılan yolculuklar, gebelik, postpartum dönem, obezite, yaygın damar içi pıhtılaşma (dissemine intravasküler koagülasyon), inflamatuvar barsak hastalıkları, trombotik trombositopenik purpura, sistemik lupus eritematozus, hiperhomosisteinemi, homosistinüri, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri, nefrotik sendrom, miyeloproliferatif hastalıklar ve heparin kaynaklı trombositopeni yer almaktadır.

Kalıtsal risk faktörleri arasında ise antitrombin eksikliği, protein S eksikliği, protein C eksikliği ve disfibrinojenemi gibi herediter koagülasyon bozuklukları yer almaktadır. Yapılan araştırmalar, PE tanısı alan bireylerin %96'sında en az bir risk faktörünün mevcut olduğunu ve risk faktörü sayısı arttıkça hastalık gelişme olasılığının da arttığını ortaya koymuştur. Her bir risk faktörü hastalığın

etiopatogenezin farklı düzeylerde katkı sağlamakta olup, bazı durumlarda bu faktörler tek başlarına bile klinik tablonun oluşması için yeterli olabilmektedir.

PE ile ilişkili risk faktörleri, etki düzeylerine göre üç grupta sınıflandırılmaktadır: güçlü, orta düzey ve zayıf risk faktörleri. Güçlü risk faktörleri arasında uzun kemik kırıkları, büyük cerrahi girişimler (özellikle kalça veya bilateral diz protezi operasyonları), ağır travmalar ve omurilik yaralanmaları yer almaktadır. Orta düzey risk faktörleri; kemoterapi, malignite varlığı, konjestif kalp yetmezliği, hormon replasman tedavisi, oral kontraseptif kullanımı, iskemik inme, gebelik ve doğum sonrası dönem, geçirilmiş PE öyküsü, trombofili ve santral venöz kateter uygulamalarını içermektedir. Zayıf risk faktörleri ise yaşlılık, obezite, laparoskopik cerrahi girişimler, üç günden uzun süren yatak istirahati, uzun süreli araç veya uçak yolculukları ve variköz venler olarak sıralanmaktadır.

Majör cerrahi, genel anestezi altında 30 dakikadan uzun süren operasyonlar olarak tanımlanmaktadır. PE açısından yüksek risk taşıyan cerrahi işlemler; torasik ve abdominal operasyonlar, koroner arter bypass cerrahisi, jinekolojik malignitelerin eksizyonu, ürolojik girişimler ve ortopedik ameliyatlardır. Aktif karsinomlar içerisinde en yüksek emboli riski; lenfoma, beyin tümörleri, kolorektal karsinom, pankreas karsinomu ve uterin karsinom gibi malignitelerde görülmektedir [45].

Damar içi pıhtılaşmaya neden olan faktörler 1856 yılında Virchow triadı adıyla damar endotel hasarı, hiperkoagülabilité, staz olarak tanımlanmıştır (Bkz. Tablo 1). VTE'li olgularının %7'sinde bu üç faktörden birisi vardır [1].

Tablo 1: Virchow triadı ve altta yatan sebepleri

Damar Endotel Hasarı	Hiperkoagülabilité	Staz
Travma veya cerrahi	Malignite	İmmobilizasyon
İntravenöz girişim	Gebelik	Konjestif kalp yetmezliği
Kalp kapak hastalığı	Hormon tedavisi	Venöz yetmezlik / varisler
Kapak replasmanı	Nefrotik sendrom	Obezite
Ateroskleroz	Sepsis	
	Diabetes mellitus	

a. Staz (Kan Akışında Duraksama)

Staz, kanın damar içinde yavaşlaması veya tamamen durması durumunu ifade eder ve trombüs oluşumunu kolaylaştıran başlıca etkenlerden biridir. PE gelişiminde rol oynayabilecek staza neden olan başlıca durumlar şunlardır:

Uzun Süreli İmmobilizasyon: Prolonge yatak istirahati, ameliyat sonrası dönem ve uzun süreli yolculuklar (örneğin uçak seyahatleri), alt ekstremitelerde venöz staza neden olarak trombüs oluşum riskini artırmaktadır [46].

Kalp Yetmezliği: Kardiyak outputun azalmasına bağlı olarak venöz dönüşün bozulması, periferik venöz havuzlanmaya neden olur. Bu durum da staza zemin hazırlayarak tromboz gelişimini kolaylaştırır [47].

b. Damar Duvarı Hasarı

Vasküler endotelin bütünlüğü, normal hemostazın korunmasında kritik bir rol oynar. Endotel hasarı, koagülasyon sistemini aktive ederek trombüs oluşumunu tetikleyebilir. PE açısından önemli damar duvarı hasarı nedenleri aşağıda sıralanmıştır:

- Cerrahi Girişimler: Özellikle ortopedik operasyonlar sırasında vasküler yapılarda doğrudan travma oluşabilir. Bu durum tromboz riskini anlamlı şekilde artırmaktadır [48].

- Travmalar: Alt ekstremitelere yönelik travmalar, venöz yapıları zedeleyerek PE gelişimi açısından önemli bir risk faktörü oluşturur.
- İntravenöz Kateter Kullanımı: Özellikle uzun süreli kateter uygulamaları, lokal endotel hasarına neden olarak trombüs oluşumunu tetikleyebilir [49].

c. Hiperkoagülabilité (Artmış Pıhtılaşma Eğilimi)

Hiperkoagülabilité, intravasküler pıhtılaşmaya olan yatkınlığın artması durumudur ve PE gelişiminde önemli bir bileşendir. Bu durum, kalıtsal (genetik) veya edinsel faktörlerden kaynaklanabilir:

- Genetik Faktörler: Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu ve antitrombin, protein C veya protein S eksiklikleri gibi kalıtsal trombofilik durumlar, hiperkoagülabilitéye neden olarak PE riskini belirgin şekilde artırır [50].
- Malignite: Özellikle pankreas, akciğer ve gastrointestinal sistem kanserlerinde trombojenik aktivite artmış olup, bu durum PE gelişimiyle ilişkilidir [51].
- Gebelik ve Oral Kontraseptif Kullanımı: Gebelik sürecinde artan pıhtılaşma faktörleri ve oral kontraseptiflerin hormonal etkileri, tromboz eğilimini artırarak PE riskini yükseltmektedir [52].

VTE risk faktörleri etkilerine göre güçlü (>10 kat artıran), orta düzeyde (2–9 kat artıran) ve düşük (<2 kat artıran) olmak üzere üç kategoriye ayrılmaktadır [2]. Bu sınıflandırma, Tablo 2'de detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 2: VTE Risk faktörleri

Majör Risk Faktörleri (>10 kat)	Orta Risk Faktörleri (2-9 kat)	Zayıf Risk Faktörleri (<2 kat)
Alt ekstremitede kırık	Artroskopik diz cerrahisi	Üç günden fazla yatak istirahati
Kalp yetersizliği veya atriyal fibrilasyon/flutter nedeniyle hastanede yatmak (son 3 ayda)	Otoimmün hastalık	Diabetes mellitus
Kalça veya diz protezi	Kan transfüzyonu	Arteriyel hipertansiyon
Majör travma	Santral venöz kateter	Uzun süreli hareketsiz oturmak (uçak veya araba yolculuğu)
Son 3 ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü	İntravenöz kateterler	İleri yaş
Geçirilmiş VTE	Kemoterapi	Laparoskopik cerrahi (kolesistektomi)
Spinal kord hasarı	Konjestif kalp yetersizliği veya solunum yetersizliği	Obezite
	Eritropoez uyarıcı ajanlar	Gebelik
	Hormon replasman tedavisi	Variköz venler
	İn vitro fertilizasyon	Venöz kateterler
	Oral kontraseptif tedavi	
	Postpartum tedavi	
	Enfeksiyon (özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve HIV)	

Majör Risk Faktörleri (>10 kat)	Orta Risk Faktörleri (2-9 kat)	Zayıf Risk Faktörleri (<2 kat)
	İnflamatuvar bağırsak hastalığı	
	Kanser (metastaz varlığında risk yüksek)	
	Paralitik inme	
	Süperfisyal ven trombozu	
	Trombofili	

PE tanısı konan hastalarda, embolizmin sınıflandırılması önemlidir. Eğer hastanın PE tanısından önceki 6 hafta ila 3 ay içinde geçici bir risk faktörü mevcutsa, bu durum "provoke olmuş embolizm" olarak adlandırılır. Ancak geçici bir risk faktörü söz konusu değilse, "provoke olmamış embolizm" terimi kullanılmaktadır. Özellikle pnömoni veya üriner sistem enfeksiyonları sonrası pulmoner emboli gelişme riski belirgin şekilde artmaktadır [53]. Literatür incelendiğinde, provoke edilmiş embolizm ile provoke edilmemiş embolizmler arasındaki farklar göz önüne alındığında, enfeksiyon kaynaklı embolizm oranının provoke edilmemiş vakalardan iki kat fazla olduğu saptanmıştır [54].

Venöz tromboembolizme yol açan kalıtsal risk faktörleri arasında en sık görülenler, Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonlarıdır [55]. Genç yaşlarda geçiren hastalarda PE’de trombofili tespit edilme olasılığı daha yüksektir. Ayrıca, trombofilinin şiddeti de venöz tromboembolizm (VTE) oluşum riskini etkileyebilmektedir. Tek heterozigot mutasyon veya birden fazla heterozigot mutasyon varlığı, embolizm riski açısından farklı şekilde değerlendirilmelidir [56]. Kalıtsal risk faktörleri, Tablo 3’de gösterilmektedir [6].

Tablo 3: Kalıtsal risk faktörleri

Faktör V Leiden mutasyonu	Antifosfolipid antikorları
Protrombin 20210A mutasyonu	Artmış faktör VIII
Protein C eksikliği	Artmış faktör IX
Protein S eksikliği	Hiperhomosisteinemi
Antitrombin III eksikliği	Kalıtsal trombofili

Trombofili taramasının kimlere yapılması gerektiği konusu, hâlâ tartışmalı bir alan olarak kalmaktadır. Bununla birlikte, bazı hasta gruplarında trombofilinin özellikle araştırılması gerektiği kabul edilmektedir [57]. Bu gruplar aşağıda belirtilmiştir:

- Kırk yaşından önce, nedeni açıklanamayan ve tekrarlayan venöz tromboembolizm (VTE) atakları geçiren bireyler,
- Ailesinde VTE öyküsü bulunan hastalar,
- Olağan dışı bölgelerde (örneğin, üst ekstremité veya batin içi venler) tromboz gelişen bireyler,
- Tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunan hastalar,
- Varfarin tedavisi sonrası deri nekrozu yaşayan hastalar,
- Neonatal dönemde tromboz geçirmiş bireyler.

2.1.5. Klinik Değerlendirme ve Klinik Olasılık Değerlendirme Skorları

PE tanısı, öncelikle hastalığın akla getirilmesi ve klinik şüphe ile başlar. Bu süreçte, başlangıçtaki semptomlar ve bulguların yanı sıra risk faktörlerinin varlığı da dikkate alınmalıdır. Özellikle dispne ve taşikardi ile başvuran, akciğer grafisi normal bulunan ve bu durumu başka bir hastalık ile açıklanamayan hastalarda PE'den şüphelenilmelidir. Klinik tablo nonspesifiktir ve asemptomatik bir tablodan ani ölüme kadar uzanan geniş bir yelpazeyi kapsar (Bkz. Tablo 4) [6]. En sık başvuru semptomu nefes darlığıdır; bunu göğüs ağrısı ve öksürük izler. Ancak, birçok hasta nonspesifik semptomlara sahip olup, bazıları asemptomatiktir. Ekstremitelerde çap farkı, ağrı ve sıcaklık artışı DVT'yi düşündürürken, ani gelişen göğüs ağrısı, hipoksemi, siyanoz ve

dispne varlığı PE'nin habercisidir. Tanısal algoritmalar ve teknikler, bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografinin (BTPA) ana araç olmasıyla birlikte son 10 yılda önemli ölçüde değişmemiştir. İyonlaştırıcı radyasyon içerdiğinden, PE'den şüphelenilen tüm vakalarda bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) kullanılması her zaman uygun değildir; bu nedenle PE olasılığı düşük olan vakalarda, klinik olasılık skorları ve D-dimer testi kullanılır.

Tablo 4: PE hastalarında semptomlar ve klinik bulgular

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

PE şüphesiyle gelen ayaktan hastalarda yapılan çalışmalarda, sırasıyla %72 ve %62'lik duyarlılık ve özgüllük bildirilmiştir [58]. Wells skorlaması; DVT'nin klinik semptomları, alternatif tanı düşüklüğü, taşikardi (>100/dakika), son 4 hafta içinde

immobilizasyon veya cerrahi öyküsü, daha önce DVT veya PE öyküsü, hemoptizi ve kanser varlığını içerir (Bkz. Tablo 5).

Basitleştirilmiş Wells Skoru (Bkz. Tablo 6), PE olasılığını değerlendirmede kullanılan bir diğer skordur. Her iki sistemde de belirli kriterlere puan verilerek PE olasılığı sınıflandırılır.

Tablo 5: Wells Skoru

Klinik Kriter	Puan
Alt ekstremitte derin ven trombozu (DVT) klinik bulguları	3
Alternatif tanının pulmoner emboliden daha olası olmaması	3
Kalp hızı > 100/dk	1.5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya major cerrahi	1.5
Daha önce geçirilmiş DVT veya pulmoner emboli	1.5
Hemoptizi	1
Malignite (aktif ya da son 6 ay içinde tedavi almış)	1
Açıklayıcı Not: En yüksek puanlı iki kriter: DVT bulguları ve PE'nin en olası tanı olması.	
Puanlar toplanarak PE olasılığı belirlenir.	
Değerlendirme: Düşük olasılık (≤ 4 puan), Yüksek olasılık (> 4 puan).	

Tablo 6: Basitleştirilmiş Wells Skoru

Klinik Kriter	Puan
Alt ekstremitte DVT bulguları	1
Alternatif tanının PE'den daha olası olmaması	1
Kalp hızı > 100/dk	1
İmmobilizasyon/cerrahi (son 4 hafta)	1
Geçirilmiş DVT veya PE öyküsü	1
Hemoptizi	1
Malignite	1
Açıklayıcı Not: Her kriter 1 puan olarak değerlendirilir.	
Klasik Wells Skoru'na göre kullanımı daha pratiktir.	
Değerlendirme: Düşük olasılık (0–1 puan), Yüksek olasılık (≥ 2 puan).	

Geneva skorlaması ise; 65 yaşından büyük olmak, daha önce DVT veya PE geçirmiş olmak, son bir ay içinde cerrahi müdahale veya kırık geçirmiş olmak, aktif kanser varlığı, tek taraflı alt ekstremitte ağrısı, hemoptizi, dakikada kalp atım hızı ve alt ekstremitte derin venöz palpasyonunda ağrı ve tek taraflı ödemi içermektedir (Bkz. Tablo 7) [59]. PE'nin klinik olasılığının düşük olduğu durumlarda, normal bir D-dimer PE'yi dışlamak için yüksek bir negatif prediktif değere sahiptir; ancak D-dimerin yükseldiği veya PE'nin klinik olasılığının yüksek olduğu durumlarda tanısal görüntüleme yapılmalıdır [60]. Wells ve Geneva skorlaması kullanılarak, PE riskini belirlemek için düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç kademeli bir sistem önerilmektedir. Düşük/orta klinik skorlamanın, özellikle D-dimer negatifliği ile birlikte PE'yi dışlamada etkili olabileceği gösterilmiştir

Geneva ve Modifiye Geneva Skorlaması

PE tanısında klinik değerlendirme oldukça önemlidir. Geneva skoru ve modifiye Geneva skoru (Bkz. Tablo 7), PE olasılığını değerlendirmede kullanılan klinik karar kurallarıdır. Bu skorlamalar; hastanın anamnezi, fizik muayene bulguları ve vital bulgularına dayalı olarak risk sınıflandırması yapar.

Tablo 7: Geneva ve Modifiye Geneva skorlaması

Risk Faktörü / Bulgular	Geneva Skoru	Modifiye Geneva Skoru
Yaş > 65	1	1
Önceden venöz tromboemboli (VTE) öyküsü	3	3
Cerrahi / alt ekstremitte kırığı (son 1 ay içinde)	2	2
Aktif kanser varlığı (tedavi altında veya son 12 ayda)	2	2
Tek taraflı alt ekstremitte ağrısı	3	3
Hemoptizi (kanlı balgam)	2	2
Kalp hızı 75–94/dk	3	3
Kalp hızı ≥ 95 /dk	5	5
Alt ekstremitte hassasiyet ve tek taraflı ödem	4	4
Alternatif tanının daha olası olmaması	3	-
Skorlamaya Göre PE Olasılığı		
Toplam Puan	Pulmoner Emboli Olasılığı	
Düşük Risk: 0–3 (Modifiye)/0-4(Klasik)	%8–10 – PE olasılığı düşüktür, D-dimer ile dışlanabilir.	
Orta Risk: 4–10 (Modifiye)/5-8(Klasik)	%30–40 – PE olasılığı vardır, görüntüleme gerekebilir.	
Yüksek Risk: ≥ 11 (Modifiye)/ ≥ 9 (Klasik)	%65 ve üzeri – PE olasılığı yüksektir, ileri tetkik gereklidir.	

Toplam skor elde edildikten sonra hastanın PE açısından düşük, orta ya da yüksek risk grubuna girdiği belirlenir. Bu sınıflama, ileri tanı testlerinin gerekliliğini değerlendirmede yol gösterici olur.

2.1.6. Tanı ve Değerlendirme Yöntemleri

PE tanısında en kritik adım, hastalıktan klinik olarak şüphelenmektir. Bu nedenle, olası risk faktörlerinin sorgulanması ve alternatif tanıların dışlanması büyük önem taşır. PE'ye özgü belirti ve fizik muayene bulgularının bulunmaması, tanısal süreci karmaşık hale getirmektedir. Tanı algoritmalarında yer alan bazı testler hastalığın saptanmasında doğrudan rol oynarken, bazıları ise diğer olası nedenlerin dışlanmasına katkı sunar. Akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), tam kan sayımı, biyokimyasal analizler ve arter kan gazı (AKG) gibi tetkikler doğrudan tanı koydurucu olmamakla birlikte, klinik değerlendirme sürecine ve ayırıcı tanıya değerli bilgiler sağlar [6].

2.1.6.1. Akciğer Röntgeni

PE olgularında akciğer radyografisi sıklıkla anormal bulgular gösterebilse de bu bulgular PE'ye özgül değildir. Görülebilecek radyolojik anormallikler arasında çizgisel (subsegmental) atelektazi, plevral efüzyon, plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü), diyafram elevasyonu, pulmoner arter dilatasyonu, ani damar kesintisi, sağ ventrikül belirginleşmesi ve lokal vaskülarite azalması yer almaktadır (Bkz. Tablo 8). Bununla birlikte, akciğer grafisinin normal olması PE tanısını dışlamaz [2, 31, 61, 62]. Göğüs radyografisinde genellikle spesifik olmayan bulgular (örneğin atelektazi, efüzyon) gözlenirken, hastaların yaklaşık %12 ila 22'sinde tamamen normal bir görüntü elde edilebilir. PE şüphesi olan çoğu hastada göğüs radyografisi, semptomların alternatif nedenlerini değerlendirmek amacıyla rutin olarak uygulanmaktadır. Ayrıca, ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisine uygunluk açısından ön değerlendirme aracı olarak da kullanılır; ancak bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) planlanan olgularda bu zorunlu değildir. PE'ye işaret eden bazı klasik radyolojik bulgular olan Hampton hörgücü, Westermarck işareti ve Palla işareti nadir olarak saptanmakla birlikte, varlıkları tanıya yönelik şüpheyi güçlendirmelidir. Hampton hörgücü, tabanı plevral yüzeye dayanan ve hilusa doğru uzanan, akciğer periferinde yerleşimli, hörgüç şeklinde sık bir opasite olarak

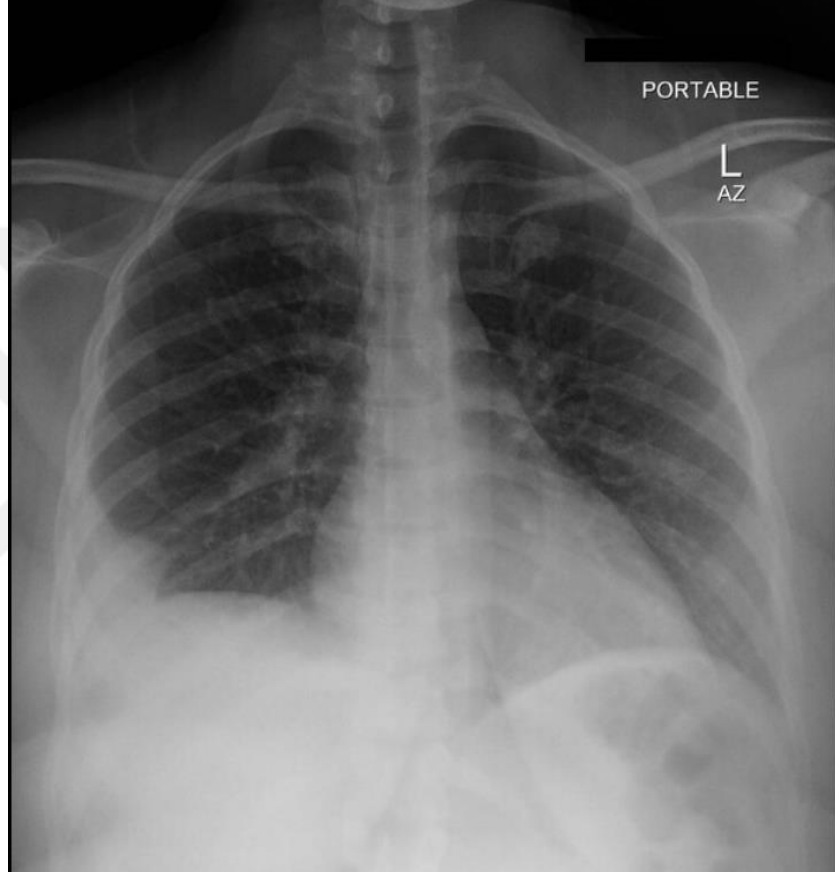
tanımlanır (Bkz. Şekil 2). Westermark işareti, akciğerin segmental bölgelerinde distal hipoperfüzyona eşlik eden pulmoner damarların keskin sonlanmasını ifade ederken (Bkz. Şekil 3); Palla işareti, inen pulmoner arterin ‘sosis’ görünümünde belirgin genişlemesi ile karakterizedir [4].

PE, çoğunlukla nonspesifik bulgularla seyredebilir ve akciğer grafisi çoğu zaman normal olabilir. Ancak bazı durumlarda dolaylı veya nadir bazı karakteristik bulgulara rastlanabilir.

Tablo 8: PE akciğer grafisi bulguları

Grafi Bulgusu	Açıklama
Normal Grafi	PE hastalarının yaklaşık %25-50’sinde akciğer grafisi normal olabilir.
Plevral Efüzyon	Sıklıkla hafif ve tek taraflıdır. PE’nin dolaylı bir bulgusudur.
Atelektazi	Distal havayolunun tıkanması veya hipoventilasyon sonucu gelişebilir.
Hemidiyafram Elevasyonu	PE nedeniyle gelişen atelektazi veya paralizye bağlı olabilir.
Wedge Şeklinde İnfiltrat (Hampton Hump)	Pulmoner infarktüse bağlı periferik, üçgen şekilli opasite.
Pulmoner Arterin Görünmemesi (Westermark Belirtisi)	Emboli nedeniyle azalmış vasküler dolum sonucu oluşur.
Kardiomegali	Akut sağ kalp yetmezliği geliştiğinde gözlenebilir.
Grafi Bulgusu	Açıklama
Yükselmiş Hemidiyafram	Alt lobdaki hipoventilasyon veya infarktüse bağlı olabilir.

Bazal Opasiteler	Hipostatik değişiklikler veya plevral sıvı ile ilişkilidir.
------------------	---



şekil 2: PE akciğer grafisinde Hampton Üęgeni bulgusu
(Görsel radiopaedia.org sitesinden alınmıştır)



Şekil 3: PE hastasında akciğer grafisinde Westermark bulgusu
(Görsel radiopaedia.org sitesinden alınmıştır)

2.1.6.2. Arter Kan Gazı

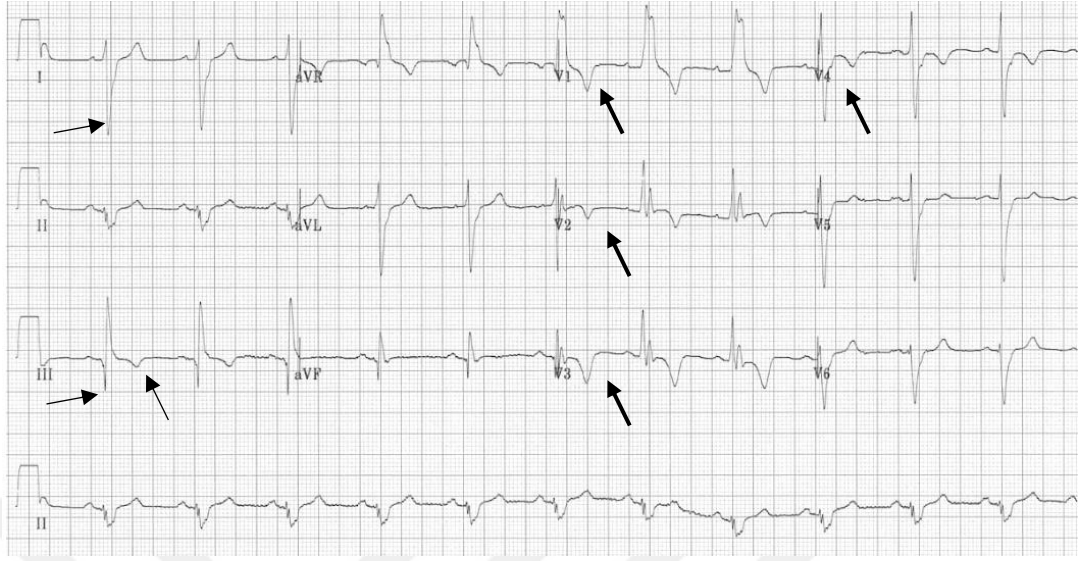
Akut PE olgularında arter kan gazı (AKG) değerlendirmesinde en sık karşılaşılan bulgular arteriyel hipoksemi (%74) ve solunumsal alkalozdur (%41). Bununla birlikte, hastaların %10–25’inde AKG sonuçları normal sınırlarda olabilir. AKG, hastalığın fizyopatolojik etkilerini yansıtmaması açısından önemli bilgiler sağlar ve klinik ciddiyetin değerlendirilmesinde yol gösterici olabilir. Özellikle arteriyel oksijen saturasyonunun %95 ve üzerinde olması, hipoksemik hastalara kıyasla daha düşük mortalite ile ilişkilidir. Bu nedenle, hipoksemi varlığı yalnızca tanısal değil, aynı zamanda prognostik açıdan da dikkate alınmalıdır [63].

2.1.6.3. Elektrokardiyografi

PE hastalarında elektrokardiyogram (EKG) ile saptanabilen en sık bulgu sinüs taşikardisidir. Diğer EKG bulguları arasında atriyal aritmiler, akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3), DIII ve aVF derivasyonlarında Q dalgası, V1 derivasyonunda QR kompleksi, sağ aks sapması, sağ ventrikül yüklenme bulguları yer alabilir (Bkz. Şekil 4) [64]. Ancak, bu bulgular PE'ye özgü değildir ve ayırıcı tanıda, perikardit ve miyokard infarktüsü gibi hastalıkların dışlanması için kullanılır [65]. Non-masif PE hastalarında genellikle EKG bulguları normaldir. Bununla birlikte, submasif ve masif PE vakalarında akut sağ ventrikül yüklenmesine dair EKG bulguları ortaya çıkabilir. Bu bulgular arasında atriyal aritmiler, bradikardi (100 atım/dakika), yeni gelişen sağ dal bloğu, inferior bölgede Q dalgası (II, III ve aVF'de), S1Q3T3 paterni, anterior bölgede ST segment değişiklikleri ve T dalga negatifliği bulunur ve bu bulgular genellikle kötü prognozün göstergeleridir (Bkz. Tablo 9) [66].

Tablo 9: PE EKG bulguları ve altta yatan mekanizmalar

EKG Bulgusu	Altta Yatan Mekanizma
Sinüs Taşikardisi	En sık görülen EKG bulgusudur. Hipoksemi, ağrı, anksiyete ve sempatik sistem aktivasyonu nedeniyle gelişir.
Sağ Dal Bloğu (RBBB) (Bkz. Şekil 4 kalın siyah oklar)	Sağ ventrikülde akut basınç yüklenmesi sağ iletim sisteminde gecikmeye neden olur. Geçici veya kalıcı olabilir.
Sağ Eksen Değişikliği	Ani sağ ventrikül genişlemesi nedeniyle kalbin elektriksel eksenini sağa kayar.
SI QIII TIII paterni (Bkz. Şekil 4 ince siyah oklar)	Derin S dalgası (D1), Q dalgası (D3) ve ters T dalgası (D3); sağ ventrikül yüklenmesini ve sağ kalp strainini gösterir.
Ters T Dalgaları (V1-V4) (Bkz. Şekil 4 kalın siyah oklar)	Sağ ventrikül subendokardiyal iskemi sonucu ortaya çıkar. Sağ ventrikül strain paterninin bir göstergesidir.
P pulmonale	P dalgasının yüksekliği artar. Sağ atriyum dilatasyonu ve basınç yüklenmesi ile ilişkilidir.
Atrial Fibrilasyon (AF)	Sağ atriyal gerilme, hipoksemi ve sağ kalp yetmezliği ile birlikte gelişebilir. Akut PE'de nadir ama ciddi bir bulgudur.
QT Uzaması	Hipoksemi ve sağ ventrikül disfonksiyonu nedeniyle QT aralığında uzama olabilir.
Düşük Voltajlı QRS Kompleksleri	Perikardiyal efüzyon, masif plevral efüzyon veya obezite durumunda görülür. PE'nin dolaylı bir bulgusu olarak değerlendirilebilir.



Şekil 4: PE de EKG bulguları

2.1.6.4. D-Dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin trombüs parçalanması sırasında serbest kalan fibrin yıkım ürünüdür. Bu testin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür [24, 67]. D-dimer ölçümü serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle yapılabilir; kantitatif ölçüm yöntemlerinin duyarlılığı daha yüksektir. D-dimer testinin yüksek pozitif prediktif değeri ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle, yüksek D-dimer seviyeleri her zaman PE kesin olarak tanımlamaz. ELISA gibi kantitatif yöntemlerle yapılan D-dimer ölçümleri, negatif prediktif değerinin yüksek olması nedeniyle özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan, düşük ve orta klinik olasılıkla başvuran hastalarda, akut PE veya derin ven trombozu (DVT) tanısını %95 duyarlılıkla dışlamada etkilidir [67-69]. Klinik riski düşük/orta olan poliklinik veya acil hastalarında gereksiz görüntüleme ve radyasyon maruziyetini azaltmak amacıyla hassas bir analiz yöntemi ile D-dimer ölçümü yapılması önerilmektedir [2]. Öte yandan, klinik riski yüksek hastalarda D-dimer seviyesi normal olsa bile, PE dışlanamaz. Masif PE olgularında ise D-dimer testinin tanı amacıyla kullanımı önerilmemektedir.

2.1.6.5. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

Yüksek klinik olasılığa sahip hastalarda, doğrudan çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) veya akciğer sintigrafisi kullanılması tavsiye edilmektedir. Günümüzde, çok dedektörlü spiral BTPA'nın kullanımının, akciğer sintigrafisine kıyasla daha yaygın hale geldiği gözlemlenmektedir. BTPA ile akciğer sintigrafisinin karşılaştırıldığı prospektif çalışmalarda, BTPA'nın daha yüksek duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır [70, 71]. Düşük veya orta klinik olasılıkla değerlendirilen PE vakalarında, BTPA'nın negatif sonuç vermesi, PE'nin dışlanması için yeterli bir gösterge olarak kabul edilmekte olup, bu hastalarda BTPA'nın negatif prediktif değeri sırasıyla %96 ve %89 düzeylerinde yüksek bulunmuştur [72]. Bu bağlamda, bu hastalarda ek testler yapılması önerilmemektedir [2]. Ancak, yüksek klinik olasılık taşıyan hastalarda, BTPA'nın negatif prediktif değeri %60'a kadar düşmektedir. Klinik olasılık arttıkça, BTPA'nın pozitif prediktif değerinin de yükseldiği gözlemlenmiştir [72]. Yüksek klinik olasılığa sahip vakalarda, BTPA negatif sonuç verse dahi, PE'nin kesin teşhisi için ek testlerin (akciğer sintigrafisi, alt ekstremité Doppler ultrasonografi, gerekirse pulmoner anjiyografi) uygulanması gerektiği vurgulanmaktadır [2]. Ayrıca, toraks BTPA çekimleri sırasında hastalar ortalama 10 mSv radyasyona maruz kalmaktadır. 30 yaşından küçük kadınlar ve gebelerde, tekrarlayan BTPA çekimlerinden kaçınılması gerektiği önerilmektedir. Kreatinin klirensi 30 mL/dakika altındaki böbrek yetmezliği hastalarında ise BTPA kullanımı tavsiye edilmemektedir [73]. Şekil 5 ve Şekil 6 da sırasıyla BTPA taraması yapılan iki farklı hastanın trombüsleri görülmektedir.



Şekil 5: PE tanılı bir hastanın pulmoner bt anjiografi kesiti görüntüsü

Her iki ana pulmoner arterde trombüs görünümü (görsel radiopaedia.org sitesinden alınmıştır)



Şekil 6: PE tanılı bir hastanın bt anjiografi kesiti görüntüsü

Saddle (eyer şeklinde trombüs) (görsel radiopaedia.org sitesinden alınmıştır)

2.1.6.6. Akciğer Sintigrafisi

BTPA'nın yaygın bir şekilde kullanılmasının ardından akciğer sintigrafisinin kullanım sıklığı belirgin bir şekilde azalmıştır. Ancak, akut PE vakalarında, etkilenen akciğer segmentlerinde azalmış perfüzyon ile bozulmamış ventilasyon (uyumsuz defektler) gözlemlenmesi beklenen bir durumdur. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini tespit etme konusunda yüksek duyarlılığa sahip olmakla birlikte, özgüllüğü daha düşük bir test olarak değerlendirilmiştir. Bu düşük özgüllük, sintigrafi sonuçlarının bazı akciğer patolojilerinden, örneğin amfizem, pnömoni, bronşektazi, fibrozis ve bronş obstrüksiyonu gibi durumlar nedeniyle yanıltıcı olabileceği anlamına gelmektedir. Bu bağlamda, perfüzyon sintigrafisinin doğruluğunu artırabilmek amacıyla, ventilasyon sintigrafisi ile kombine edilmesi önemli bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, göğüs ağrısı, nefes darlığı gibi semptomları olan hastalarda ventilasyon sintigrafisinin yapılması bazen pratikte mümkün olamayabilir. Bu gibi durumlarda, perfüzyon sintigrafisi, akciğer grafisi ile birlikte değerlendirildiğinde daha sağlam ve güvenilir sonuçlar elde edilebilmektedir. Avrupa Nükleer Tıp Rehberi (2019), ventilasyon-perfüzyon (V/P) sintigrafisi için belirli kriterler sunmuş ve bu kriterler, PE tanısı açısından önemli bir rol oynamaktadır (Bkz. Tablo 10,11). Perfüzyon sintigrafisinin, normal sonuçlar verdiği durumlarda, daha ileri incelemelere gerek kalmadan PE'nin dışlanabileceği vurgulanmaktadır [74, 75]. BTPA'nın mevcut olmadığı, klinik olasılığın yüksek olduğu ancak BTPA'nın tanısızlık gösterdiği durumlarda, ayrıca kontrast maddeye alerjisi olan veya böbrek yetmezliği yaşayan hastalarda V/P sintigrafisi kullanılabilir. BT'ye kıyasla meme dokusuna radyasyon maruziyeti daha düşük olduğundan, gebelerde ve düşük klinik olasılığa sahip genç kadın hastalarda normal akciğer grafisi ile birlikte V/P sintigrafisi önerilmektedir [76-78].

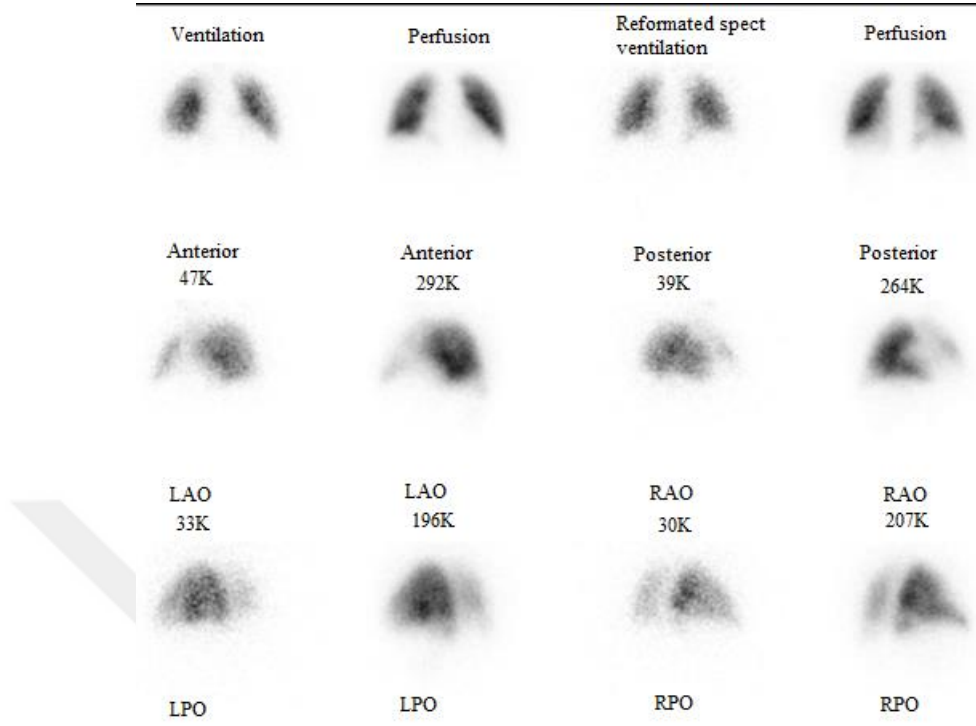
Tablo 10: PE tanısında V/P SPECT yöntemi (EANM 2019 Rehberi)

Kriter	Açıklama
Önerilen Görüntüleme Yöntemi	Ventilasyon/Perfüzyon SPECT (V/P SPECT)
Alternatif Yöntemler	Planar V/Q taramaları, V/P SPECT ile düşük doz BT (IdCT) kombinasyonu, sadece perfüzyon SPECT/BT (Q-only SPECT/CT)
İşlem Süresi	Yaklaşık 20 dakika (optimal radyoaktif madde dozları, kolimatörler ve görüntüleme matrisi kullanılarak)
Tanı Kriterleri	V/P eşleşmesiz defektlerin tespiti; segmental veya subsegmental perfüzyon defektleri
Ek Bulgular	KOAH, pnömoni, sol kalp yetmezliği, kronik PE, pulmoner hipertansiyon, parankimal hastalıklar gibi diğer durumların belirlenmesi
Kontrendikasyonlar	İyot bazlı kontrast madde alerjisi, ciddi renal yetmezlik gibi durumlarda BT anjiyografiye alternatif olarak tercih edilir
Klinik Avantajlar	Düşük radyasyon dozu, non-invaziv yöntem, geniş hasta popülasyonuna uygulanabilirlik

Tablo 11: V/P sintigrafi sonucuna göre PE tanısı (EANM 2019 rehberi)

PE var	Pulmoner vasküler anatomi ile uyumlu olarak en az bir segment veya iki alt segmentin V/P uyumsuzluğu (akciğer periferinde kama şeklinde defektler)
PE yok	Akciğerlerin anatomik sınırları ile uyumlu normal perfüzyon paterni Herhangi bir boyut, şekil veya sayıdaki eşleşen veya tersine çevrilmiş V/P defektleri Bir lob, segment veya subsegment paternini takip etmeyen uyumsuzluk
PE için tanısız olmayan	Spesifik hastalıklara özgü olmayan yaygın V/P anormallikleri

PE şüphesi olan bir hastaya rutin SPECT ventilasyon ve perfüzyon akciğer taramaları yapıldı. Görüntüler akciğer grafisi ile karşılaştırıldı. Sağ orta lob/sağ üst lobun ön segmenti ile sağ alt lobun posterior bazal segmentinde segmental veya subsegmental uyumsuz perfüzyon defektleri gözlemlendi. Sol alt lobun posterior bazal segmentinde, bronkopulmoner hastalıkla uyumlu ve bu bölgede çekilen akciğer grafisinde görülen atelektazi veya konsolidasyon bulgularıyla korelasyon gösteren subsegmental eşleşmiş ventilasyon-perfüzyon defekti izlendi. (Bkz. Şekil 7)



Şekil 7: PE tanılı bir hastanın V/P sintigrafi tarama kesit görüntüleri
(en iyi lateral grafide görülmektedir). (görüntüler radiopaedia.org sitesinden alınmıştır)

2.1.6.7. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

PE tanısı konmuş hastaların yaklaşık %70'inde derin ven trombozu (DVT) gözlemlenmektedir. DVT, sıklıkla alt ekstremitenin proksimal venlerinde meydana gelirken, nadiren üst ekstremitede, genellikle venöz kateterizasyon gibi invaziv işlemler sonucunda gelişmektedir [1, 79-84]. DVT'nin tanısında, kontrast venografi altın standart test olarak kabul edilmekle birlikte, bu yöntemin bazı sınırlamaları, örneğin komplikasyon riski ve erişilebilirlik sorunları nedeniyle, son yıllarda yerini daha pratik ve güvenilir bir alternatif olan kompresyon Doppler ultrasonografisine (KDU) bırakmıştır. Yapılan çalışmalar, PE tanısı konmuş hastalarda DVT'nin %60'ının proksimal venlerde, %20'sinin ise distal venlerde yer aldığını göstermektedir; ayrıca bu vakaların önemli bir kısmının asemptomatik olduğu belirtilmektedir [24].

Doppler ultrasonografi, özellikle BTPA kontrendikasyonu olan hastalar ve gebelik durumu söz konusu olduğunda etkili bir tanı yöntemi olarak öne çıkmaktadır. PE şüphesi bulunan hastalarda, alt ekstremitte Doppler ultrasonografi ile DVT tespiti yapıldığında, daha ileri tetkikler yapılmadan doğrudan antikoagülan tedavi başlanabilir [85]. Bu durum, klinik yönetim açısından erken müdahaleyi mümkün kılarak, hastaların tedavi sürecinde olası komplikasyonların önüne geçilmesine yardımcı olmaktadır.

2.1.6.8. Konvansiyonel Venografi:

Kontrast venografi, derin ven trombozu (DVT) tanısı koymada, özellikle alt ekstremitte ve bunun üzerindeki bölgeler için altın standart görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. PE şüphesi bulunan hastalarda, görüntüleme teknikleriyle kesin tanı elde edilemediği durumlarda, DVT'nin varlığını belirlemek amacıyla venografi son çare olarak başvurulabilecek bir yöntemdir. Ancak, bu tekniğin tanısal katkısı sınırlıdır ve ek kontrast madde kullanımı gerektirdiğinden, hastanın daha fazla radyasyona maruz kalmasına yol açmaktadır. Dolayısıyla, bu yöntem, özellikle DVT tanısının netleşmediği durumlarda, yalnızca alternatif tanı yöntemlerinin yetersiz kaldığı hallerde tercih edilmelidir [86, 87].

2.1.6.9. Ekokardiyografi

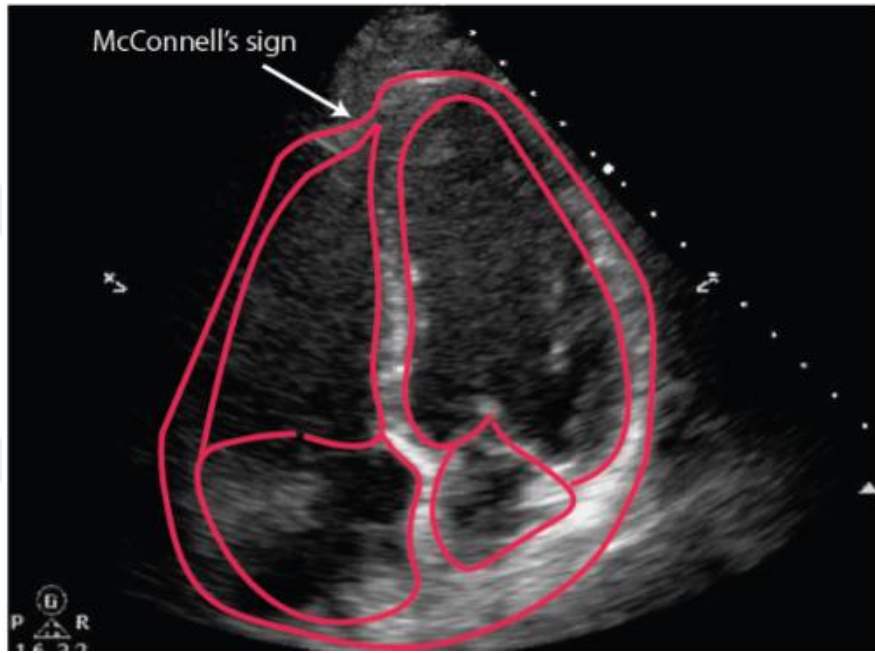
Akut PE vakalarında sağ ventrikül yüklenmesi ve işlevsel bozuklukları, transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile ayrıntılı bir şekilde değerlendirilebilir. PE hastalarında, TTE aracılığıyla gözlemlenebilecek başlıca bulgular arasında sağ ventrikül dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili orta ve ağır hipokinezi, sağ atriyumda mobil

trombüs varlığı ve pulmoner hipertansiyon yer almaktadır (Bkz. Tablo 12). TTE’de ayrıca, diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının ≥ 0.9 olması, bu hastalarda mortaliteyi öngören bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır [88, 89]. Hemodinamik olarak stabil olan PE şüphesi taşıyan hastalarda, rutin ekokardiyografik inceleme zorunlu olmamakla birlikte, ayırıcı tanılar açısından klinik anlam taşıyan bir yöntem olabilir [88]. TTE, özellikle masif veya submasif PE’de sağ ventrikül disfonksiyonu ya da dilatasyonunun tespit edilmesinde ve masif PE ile karışabilecek diğer yüksek riskli klinik durumların (örneğin, aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi) ayırt edilmesinde son derece değerli bir araçtır. Acil servise şok tablosu ile başvuran ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografisi (BTPA) yapılamayan hastalarda, TTE, ilk değerlendirme aracı olarak kullanılmalıdır [90]. Ayrıca, submasif PE hastalarında sağ ventrikül dilatasyonu, erken dönemde mortalite riskiyle ilişkilidir ve bu hastaların bir kısmına antikoagülan tedavi yerine trombolitik tedavi uygulanması gerekebilir. Dolayısıyla, bu yüksek risk grubunun doğru bir şekilde değerlendirilmesinde ekokardiyografinin önemi büyüktür [79, 91]. Tablo 13’te PE vakalarında ekokardiyografi bulgularının görülme oranları verilmiştir [92].

Tablo 12: PE de ekokardiyografi bulguları ve açıklamaları

Bulgu	Açıklama
Sağ Ventrikül (RV) Dilatasyonu	PE, RV'de ani basınç artışına neden olarak dilatasyona yol açabilir. Parasternal uzun aks görüntüsünde RV çapının >30 mm olması veya apikal dört boşluk görüntüsünde RV'nin LV'den büyük görünmesi tipiktir.
McConnell Bulgusu (Bkz. Şekil 8)	RV serbest duvarının hipokinezi ile birlikte RV apeksinin normal veya hiperkinetik hareketi, McConnell bulgusu olarak adlandırılır. Bu bulgu, akut PE'de özgül bir işaret olarak kabul edilir.
60/60 İşareti	Pulmoner arter sistolik basıncının <60 mmHg olması ve RV çıkış yolu hızlanma zamanının <60 ms olması durumudur. Bu bulgu, akut PE'yi destekleyen bir diğer ekokardiyografik işarettir.
Triküspit Yetersizliği (TR)	RV basınç yüklenmesi, triküspit kapakta yetersizliğe neden olabilir. Akut PE'de TR hızı genellikle 2.5-3.0 m/s arasında olup, bu değerler RV'nin daha önce yüksek basınca alışık olmadığı durumlarda normal kabul edilebilir.
İnterventriküler Septum Düzleşmesi (D Sign) (Bkz. Şekil 9)	RV basınç artışı, interventriküler septumun sol ventriküle doğru düzleşmesine neden olabilir. Bu durum, ekokardiyografide "D" şeklinde sol ventrikül görüntüsü ile karakterizedir.
İnferior Vena Kava (IVC) Dilatasyonu	RV basınç artışı, IVC'nin dilatasyonuna ve solunumla kollapsının azalmasına yol açabilir.

	Açıklama
	Bu bulgu, RV dolum basınçlarının arttığını gösterir



Şekil 8: PE tanılı hastada ekokardiyografide Mc Connell bulgusu

(görsel <https://criticalcare-sonography.com/> sitesinden alınmıştır)



Şekil 9: PE tanılı hastada ekokardiyografide D sign bulgusu

(görsel <https://www.pocus101.com/> sitesinden alınmıştır)

Tablo 13: PE ekokardiyografi bulgularının görülme oranları

Bulgular	Görülme Sıklığı
Sağ ventrikül genişlemesi (RV Enlargement)	%27
Sağ ventrikül serbest duvar hipokinezi (RV Free Wall Hypokinesis)	%27
McConnell bulgusu (McConnell's Sign)	%20
İnterventriküler septal düzleşme (Interventricular Septal Flattening)	%18
60 / 60 bulgusu (60 / 60 Sign)	%13

2.1.6.10. Pulmoner Anjiyografi

Geçmişte, PE tanısı için altın standart olarak kabul edilen konvansiyonel pulmoner anjiyografi, invaziv bir yöntem olup, günümüzde yerini daha az invaziv ve benzer tanısal doğruluğa sahip olan çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografisine (BTPA) bırakmıştır. BTPA, femoral ven kateterizasyonu ve pulmoner artere kontrast madde enjeksiyonu uygulandıktan sonra, pulmoner arterde ve dallarında dolma defekti veya damarda ani kesilme gibi belirgin bulgulara yol açarak PE tanısını kesinleştirmektedir [93]. Bu yöntem, tanı sürecinde yüksek doğruluk oranı sağlamakla birlikte, daha hızlı uygulanabilir ve daha düşük komplikasyon riski taşır. Ayrıca, klinik olarak yüksek olasılığa sahip PE hastalarında, non-invaziv yöntemlerle yapılan değerlendirmelerin yetersiz kaldığı durumlarda, endoskopik değerlendirme gereklidir. Kateter ve cerrahi embolektomi öncesinde trombüsün yaygınlığının belirlenmesi amacıyla da BTPA'nın kullanımı önerilmektedir [91].

2.1.6.11. Manyetik Rezonans Anjiyografi

Manyetik Rezonans (MR) anjiyografi, acil servislerde yaygın olarak bulunmaması ve tanısal başarı oranlarının görece düşük olması nedeniyle klinik pratikte sınırlı kullanım alanına sahiptir [94]. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) çalışmasında, teknik olarak yeterli bulunan MR anjiyografinin duyarlılığı %78, özgüllüğü ise %99 olarak raporlanmıştır. Aynı çalışmada, teknik olarak yeterli MR anjiyografi ile birlikte venografi uygulandığında, duyarlılık %92'ye, özgüllük ise %96'ya ulaşmıştır. Bu veriler doğrultusunda, MR anjiyografinin yalnızca belirli merkezlerde ve diğer görüntüleme yöntemlerinin kontrendike olduğu özel hasta gruplarında tanısal bir seçenek olarak değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır [95].

Gadolinyum temelli kontrast maddeler kullanılarak gerçekleştirilen manyetik rezonans anjiyografi (MRA), pulmoner arter lümeni içerisindeki trombüs oluşumlarını doğrudan saptayabilme potansiyeline sahiptir. Literatürde MRA'ya ilişkin yayınlanan

veriler umut verici olsa da, yöntemin tanısal duyarlılığının görece düşük olması, elde edilen görüntülerin önemli bir kısmında diagnostik belirsizliklerin bulunması ve ileri düzey teknik donanım gerektirmesi nedeniyle pek çok merkezde uygulanabilirliğinin sınırlı kalması, bu tekniğin rutin klinik kullanımını kısıtlamaktadır [2, 95].

2.1.6.12. Dual Enerjili Bilgisayarlı Tomografi:

Dual enerjili bilgisayarlı tomografi anjiyografi (DE-BTPA), PE tanısında hem anatomik hem de fonksiyonel bilgi sağlayan ileri düzey bir görüntüleme modalitesidir. Bu teknik, geleneksel BTPA'ya kıyasla daha düşük dozda iyotlu kontrast ajan kullanımına olanak tanırken, aynı zamanda iyot dağılım haritalarından elde edilen sanal perfüzyon görüntüleriyle pulmoner parankim perfüzyonunun değerlendirilmesini mümkün kılar [96]. DE-BTPA ile hem pulmoner arteriyel sistemdeki dolum defektleri yüksek uzaysal çözünürlükle tespit edilebilmekte, hem de bu defektlerin distal parankimal perfüzyona olan etkileri doğrudan değerlendirilebilmektedir. Bu çift yönlü değerlendirme yaklaşımı, PE'nin sadece tanısal doğruluğunu artırmakla kalmaz, aynı zamanda hastalığın prognostik risk sınıflandırmasına da katkı sağlar [97]. Özellikle subsegmental düzeydeki embolilerin klinik öneminin belirlenmesinde ve sağ ventrikül üzerindeki yüklenmenin dolaylı olarak değerlendirilmesinde DE-BTPA önemli avantajlar sunmaktadır. (Bkz Tablo 14)

Tablo 14: Dual enerjili BT anjiografi özet tablosu

Özellik	Açıklama
Görüntüleme Modu	Dual enerjili BT ile elde edilen yüksek uzaysal ve kontrast çözünürlüğe sahip anatomik ve fonksiyonel görüntüleme
Kontrast Kullanımı	İyotlu kontrast madde dozu, geleneksel BTPA'ya göre daha düşüktür
Perfüzyon Haritası	Akciğer parankiminde sanal iyot haritaları ile perfüzyon değerlendirilmesi sağlanır
Dolum Defekti Tespiti	Pulmoner arter dallarındaki dolum defektlerinin yüksek doğrulukla saptanması
Risk Sınıflandırmasına Katkı	Perfüzyon bozukluklarının görselleştirilmesi ile PE'nin prognostik değerlendirilmesine yardımcı olur
Subsegmental Emboli Tespiti	Klinik önemi tartışmalı olan küçük embolilerin değerlendirilmesinde üstünlük sağlar
Sağ Ventrikül Yüklenmesinin Dolaylı Göstergesi	Parankimal perfüzyon dağılımı ile sağ kalp üzerindeki hemodinamik yüklenme dolaylı olarak izlenebilir
Kullanım Kısıtlılıkları	Yüksek maliyet, her merkezde bulunamama ve veri işleme gereksinimi

2.1.6.13. Multiorgan Ultrasonografi:

Bir prospektif çalışmada, multiorgan ultrasonografinin (kalp, akciğer ve alt ekstremitte ultrasonografisi) PE şüphesi taşıyan hastalarda tanı koyma başarısı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, Wells skoru > 4 olarak belirlenen PE şüpheli hastalarda multiorgan ultrasonografinin tanısal duyarlılığı %90, özgüllüğü ise %86 olarak bulunmuştur [98]. Kalp, akciğer ve alt ekstremitte ultrasonografinin kombinasyonu, PE'nin erken tanısında önemli bir rol oynamaktadır, zira her bir organ sisteminin incelenmesi, klinik bulguların ve laboratuvar testlerinin yetersiz kaldığı

durumlarda, tanısal doğruluğu artırmaya yardımcı olmaktadır. Bu bulgular, ultrasonografinin, invaziv yöntemlerin ve radyolojik incelemelerin yerine, özellikle ilk basamakta kullanımı için değerli bir alternatif sunduğunu göstermektedir. Ayrıca, ultrasonografinin uygulanabilirliğinin ve doğruluğunun yüksek olması, hem hemodinamik olarak stabil hem de hemodinamik olarak instabil hastalarda, klinik karar süreçlerini yönlendirmede önemli bir katkı sağlamaktadır.

2.1.6.14. Troponin I ve T:

Troponin T ve I izoformları, miyokardiyal hücre hasarının tanısında yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip biyokimyasal belirteçlerdir. Sağ ventrikül iskemisi ve miyokardiyal hasarın eşlik ettiği PE olgularında, kardiyak troponin düzeylerinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, kardiyak troponin düzeylerindeki artış, miyokard enfarktüsü olgularına kıyasla PE’de daha düşük seviyelerde seyretmekte ve daha kısa süreli bir yükseliş paterni sergilemektedir. Akut PE’de sağ ventrikül disfonksiyonu ile troponin düzeylerindeki artış arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır [99].

2.1.6.15. NT-proBNP:

Akut PE’ye bağlı olarak sağ ventrikül (RV) basıncında meydana gelen belirgin artış, miyokardiyal gerilimin artmasına yol açmakta ve bu durum B tipi natriüretik peptid (BNP) ile NT-proBNP düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır. Bu biyobelirteçlerin plazma konsantrasyonları, akut PE’de RV disfonksiyonunun şiddetini ve buna bağlı hemodinamik instabiliteyi yansıtan önemli parametreler olarak kabul edilmektedir [100]. Nitekim, 1132 hastayı içeren geniş ölçekli bir meta-analiz sonucuna göre, olguların yaklaşık yarısında natriüretik peptid düzeylerinde yükselme saptanmış; bu hastaların %10’unda erken mortalite ve %23’ünde majör advers klinik olay riski ile anlamlı bir ilişki belirlenmiştir [101].

2.1.6.16. Diğer laboratuvar parametreleri

Laktat düzeyi, dokulara oksijen sunumu ile oksijen talebi arasındaki dengesizliğin biyokimyasal bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Serum laktat seviyesindeki artış, hemodinamik instabiliteyi ve yüksek riskli pulmoner emboli (PE) varlığını işaret eden önemli bir parametre olup, arteriyel plazma düzeyinin >2 mmol/L olması, PE'ye bağlı komplikasyonların öngörülmesinde prognostik değer taşımaktadır [102]. Bununla birlikte, yüksek serum kreatinin düzeyleri ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı, akut PE olgularında tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir [103]. Akut böbrek hasarının biyobelirteçleri arasında yer alan nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin ve sistatin C düzeylerinin de PE'ye bağlı mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [104]. Zhou ve arkadaşları tarafından 2017 yılında gerçekleştirilen bir meta-analiz çalışmasında ise, akut PE tanısı alan hastalarda hiponatreminin hastane içi mortaliteyi öngören bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [105].

2.1.7. Risk Değerlendirme

Akut PE yönetiminde, hastaların erken mortalite riskinin değerlendirilmesi kritik bir aşamadır. PE'nin risk sınıflandırılması, hemodinamik stabilite ve sağ ventrikül fonksiyonunun durumu göz önünde bulundurularak yapılr ve hastalar düşük, orta (submasif) ve yüksek riskli olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılır [106]. Bu sınıflandırma, tedavi yaklaşımlarını ve prognoz tahminlerini doğrudan etkilemektedir. Akut PE'nin en ciddi komplikasyonu, sağ ventrikül aşırı yüklenmesi ve fonksiyon bozukluğudur; bu durum, dolaşım kollapsına ve ölüme yol açabilir. Sağ ventrikül disfonksiyonu, hemodinamik instabiliteyi gösterir ve ölüme yol açan en önemli faktörlerden biridir. Bu hastalar, ESC (European Society of Cardiology) kriterlerine göre yüksek riskli olarak değerlendirilir. Hemodinamik instabilite, hipovolemi, sepsis veya aritmi gibi durumların yokluğunda, 15 dakikadan uzun süren sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altında olması ve/veya vazopressör gereksinimi ile birlikte uç organ hipoperfüzyonu ile tanımlanır (Bkz. Tablo 15) [107].

Hemodinamik olarak stabil olan hastalar, sağ ventrikül disfonksiyonu varlığında orta riskli, disfonksiyon yokluğunda ise düşük riskli olarak sınıflandırılır [106]. Sağ ventrikül disfonksiyonunun değerlendirilmesinde transtorasik ekokardiyografi (TTE) altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem, sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikül duvar hipokinezi, interventriküler septumun paradoksal hareketi ve triküspit yetmezliği gibi parametreleri kullanarak disfonksiyonu belirler [6]. Retrospektif çalışmalarda, TTE bulguları ile sağ ventrikül disfonksiyonu arasındaki korelasyon gösterilmiştir [108]. PE tanısının kesinleşmesinin ardından, risk sınıflandırması, hastaların klinik yönetiminde belirleyici bir rol oynamaktadır. Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI) ve onun basitleştirilmiş versiyonu olan sPESI, bu sınıflamaları gerçekleştirmek için kullanılan en yaygın klinik risk skorlarıdır (Bkz. Tablo 16). PESI ve sPESI, klinik öykü ve basit gözlemler kullanılarak yatak başında uygulanabilir ve yüksek skora sahip hastalarda 30 günlük mortalite oranı daha yüksektir. Bu skorlama sistemleri, sağ ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi ile birlikte, hastaların risk kategorilerinin belirlenmesinde ve tedavi kararlarının yönlendirilmesinde yardımcı olmaktadır (Bkz. Tablo 17) [106].

Tablo 15: Hemodinamik instabilitenin tanımı

Kardiyak arrest	Obstruktif şok	Persistan hipotansiyon
Kardiyopulmoner resüsitasyon ihtiyacı	Sistolik kan basıncı <90 mmHg veya sıvı desteğine rağmen kan basıncı $\geq$ 90 mmHg elde edebilmek için vazopressör gereksinimi BERABERİNDE	Sepsis, hipovolemi ve aritmi ile açıklanamayan 15 dk'dan uzun süreli sistolik kan basıncı <90 mmHg olması veya 40 mmHg'dan fazla düşüş olması
	Organ hipoperfüzyon bulguları (bilinç değişikliği, oliguri/anüri, serum laktat artışı)	

Tablo 16: PE Şiddet İndeksi ve basitleştirilmiş PESI

Parametreler	PESI	sPESI
Yaş	Yaş	1 (>80 ise)
Erkek cinsiyeti	+10	-
Kanser varlığı	+30	1
Kronik Kalp Hastalığı	+10	1
Kronik Akciğer Hastalığı	+10	1
Nabız>110/dk	+20	1
Sistolik Kan Basıncı<90 mmHg	+30	1
Solunum sayısı> 30/ dk	+20	-
Vücut ısı< 36 °C	+20	-
Mental durum değişikliği	+60	-
SpO2< %90	+20	1

PESI Risk Sınıflaması:

CLASS 1: ≤65 puan (30 günlük mortalite çok düşük, %0- 1.6)

CLASS 2: 66- 85 puan (30 günlük mortalite düşük, %1.7- 3.5)

CLASS 3: 86- 105 puan (30 günlük mortalite orta, %3.2- 7.1)

CLASS 4: 106- 125 puan (30 günlük mortalite yüksek, %4.0- 11.4)

CLASS 5: >125 puan (30 günlük mortalite çok yüksek, %10.0- 24.5)

sPESI Risk Sınıflaması:

0 puan: 30 günlük mortalite riski %1

≥1 puan: 30 günlük mortalite riski %10.9

Tablo 17: PE Şiddetinin Sınıflandırılması ve Erken (Hastanede veya İlk 30 Günde) Ölüm Riski (Akut PE olgularında erken mortalite riskine göre sınıflama) *

30 Günlük Mortalite Riski	Hemodinamik İnstabilite	PTE Şiddetinin Klinik Parametreleri / Komorbidite (PESI sınıf III–IV veya sPESI ≥ 1)	TTE veya BT anjiyoda sağ ventrikül işlev bozukluğu	Artmış kardiyak troponin seviyeleri
Yüksek	+	(+)	+	(+)
Orta (Orta-yüksek)	-	+	+	+
Orta (Orta-düşük)	-	+	Birisi (+) veya ikisi de (-)	-
Düşük	-	-	-	Değerlendirme gerekmez İstenmiş ise negatif olmalı

**Bu tablo, ESC 2019 kılavuzuna göre Pulmoner Emboli'nin şiddetini ve erken dönem (ilk 30 gün) ölüm riskini sınıflandırmak amacıyla hazırlanmıştır. Tedavi bilgileri hariç tutulmuştur.*

Kümeleme Analizleri

Kümeleme analizi (clustering), gözlemleri benzer özelliklerine göre gruplara ayırmayı amaçlayan denetimsiz bir veri madenciliği ve istatistiksel sınıflandırma yöntemidir. Bu yöntem, özellikle heterojen hasta popülasyonlarını alt gruplara ayırmak, klinik fenotipleri belirlemek ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirmek amacıyla tıpta yaygın biçimde kullanılmaktadır.

Kümeleme analizleri, önceden tanımlı bir çıktı değişkenine ihtiyaç duymadan çalışır; bu yönüyle klasik sınıflandırma modellerinden ayrılır. Hasta verilerindeki benzerlik ve farklılıkları temel alarak gözlemleri kümeler halinde organize eder. Her küme, içindeki bireylerin birbirine olan benzerliğinin yüksek, diğer kümelere olan benzerliğinin ise düşük olduğu gruplardan oluşur.

Tıbbi araştırmalarda sık kullanılan kümeleme yöntemleri şunlardır:

K-Ortalamlar (K-Means) Kümeleme:

- Sürekli (sayısal) değişkenlerle çalışır.
- Kullanıcı tarafından önceden belirlenmiş bir küme sayısına göre veri noktalarını en uygun gruplara ayırır.
- Büyük veri setlerinde hızlı ve etkilidir, ancak sadece sayısal verilerle sınırlıdır.

Hiyerarşik Kümeleme:

- Gözlemleri birbirine olan mesafelerine göre alt gruplara ayırır; sonuçlar dendrogram adı verilen ağaç yapısında gösterilir.
- Küçük örneklem çalışmaları için uygundur.
- Küme sayısı analiz sonrasında belirlenebilir.

İki Aşamalı Kümeleme:

- Hem sürekli hem de kategorik değişkenleri aynı anda analiz edebilme avantajına sahiptir.
- Büyük örneklemelerde çalışabilir.
- Küme sayısını otomatik olarak belirleyebilir; bu amaçla Schwarz's BIC (Bayesian Information Criterion) veya Silhouette ölçütü gibi kriterler kullanılır.
- Tıbbi araştırmalarda sık tercih edilir çünkü heterojen hasta verilerini anlamada etkilidir.

Klinik Araştırmalarda Kullanım Amaçları:

- Heterojen klinik fenotipleri tanımlamak (örneğin: farklı PE sunum tipleri, KOAH fenotipleri, OSA alt grupları)
- Prognoz grupları oluşturmak (yüksek riskli hasta alt kümeleri)
- Kişiselleştirilmiş tedavi planlarının geliştirilmesine temel oluşturmak
- Klinik karar destek sistemleri için veri temelli sınıflamalar oluşturmak
- Multimodal verilerin (semtom, laboratuvar, radyolojik) birlikte değerlendirilmesiyle karmaşık hasta profillerinin sadeleştirilmesi

Değerlendirme Kriterleri:

Kümeleme analizinin kalitesi, kümeler arası ayrımın netliği ve kümelerin içsel tutarlılığı ile değerlendirilir. Bu amaçla:

- Silhouette ölçütü katsayısı (-1 ile $+1$ arasında): Kümelerin ne kadar belirgin ayrıldığını ölçer.
- BIC: Küme sayısının belirlenmesinde kullanılır; daha düşük BIC daha iyi model uyumu anlamına gelir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 2020–2024 yılları arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’nda PE tanısı almış hastaların verilerinin retrospektif olarak analiz edildiği kesitsel bir araştırmadır.

Çalışma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Müdahale Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 12.12.2024 tarihli ve 24-MOBAEK-008 kayıt numaralı onay alınmıştır. Araştırma sürecinde Helsinki Bildirgesi ilkelerine riayet edilmiştir.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 2020–2024 yılları arasında kurumumuzda PE tanısı almış olmak,
- Tanının, BT pulmoner anjiyografi, EKO, laboratuvar testleri (D-dimer, Troponin-T, NT-proBNP), klinik skorlamalar (Wells, Geneva, PESI) ile doğrulanmış olması,
- 18 yaş ve üzeri olmak,
- Klinik, laboratuvar ve görüntüleme verilerinin eksiksiz olması.

3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri:

- Tanının dış merkezde konulmuş olması,
- Eksik veya yetersiz klinik/laboratuvar/görüntüleme verisi bulunması,
- Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) tanısı olan hastalar.

3.3. Veri Toplama Süreci

Çalışmada yer alan hastalara ait veriler hastane bilgi yönetim sistemi, hasta dosyaları ve dijital görüntüleme arşiv sistemlerinden retrospektif olarak elde edilmiştir. Toplanan veriler aşağıdaki başlıklar altında sistematik biçimde değerlendirilmiştir:

Demografik Veriler:

Yaş, cinsiyet, sigara kullanım durumu (aktif, bırakmış, hiç içmemiş), eşlik eden hastalıklar ve VTE risk faktörleri (immobilizasyon, malignite, geçirilmiş VTE, hormon tedavisi vb.)

Klinik Semptomlar:

Nefes darlığı, göğüs ağrısı, senkop, hemoptizi, öksürük, sırt ağrısı, bacakta şişlik, taşikardi, takipne, hipotansiyon, saturasyon düşüklüğü, sağ ventrikül yetmezliği bulguları

Laboratuvar Bulguları:

D-dimer, Troponin-T, NT-proBNP, CK-MB

Ekokardiyografi(EKO) Bulguları:

Sağ ventrikül dilatasyonu, interventriküler septum düzleşmesi, sPAP (sistolik pulmoner arter basıncı) değeri, sağ ventrikül belirginleşmesi ve sağ kalp yüklenmesini gösteren diğer parametreler.

Radyolojik Bulgular:

- Akciğer Grafisi: Çizgisel atelektazi, plevral sıvı varlığı, plevra tabanlı opasite, diyafram yükselmesi, lokal damarlanma azalması
- BT Pulmoner Anjiyografi (BTPA): Ana, segmental ve subsegmental düzeyde trombüs varlığı; bilateral veya unilateral dağılım; sağ ventrikül genişlemesi, pulmoner arter genişlemesi, ani damar kesilmesi, atelektazi, enfarkt konsolidasyon alanları ve plevral efüzyon.

Klinik Skorlamalar:

Wells skoru, basitleştirilmiş Wells skoru, modifiye Geneva skoru, basitleştirilmiş Geneva skoru, PESI ve sPEI (Simplified Pulmonary Embolism Severity Index)

PE Şiddet Sınıflaması (PEI):

Klinik ve radyolojik kriterlere göre hastalar masif, submasif ve non-masif PE gruplarına ayrılmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler n (%) olarak sunulmuştur. Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ortalamalarını karşılaştırırken Tek Yönlü Varyans Analizinden ya da Kruskal Wallis testinden yararlanılmıştır.

3.5. Kümeleme Analizi

PE hastalarının semptomatik ve klinik farklılıklarını daha iyi anlayabilmek amacıyla iki-aşamalı kümeleme analizi yapılmıştır. Kümeleme sürecinde semptomlar ve bazı belirleyici klinik bulgular (nefes darlığı, senkop, taşikardi, NT-proBNP düzeyi vb.) temel değişken olarak alınmıştır. Silhouette ölçütü ile en uygun küme sayısı belirlenmiş ve beş farklı klinik fenotip elde edilmiştir. Elde edilen kümeler klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerle karşılaştırılarak detaylı şekilde değerlendirilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Analizler SPSS 22.0 (Chicago, IL, USA) yazılımı ile yapılmıştır.

4.BULGULAR

Bulgular:

Bu çalışmaya toplam 366 hasta dahil edilmiştir. Katılımcıların %53,8'i (n=197) erkek, %46,2'si (n=169) kadındır. Sigara kullanım öyküsü değerlendirildiğinde, olguların %82,5'inin (n=302) hiç sigara kullanmadığı; %8,7'sinin (n=32) halen sigara içtiği ve %8,7'sinin (n=32) sigarayı bıraktığı belirlenmiştir.

Hastaların başvuru semptomları incelendiğinde, en sık karşılaşılan üç semptomun nefes darlığı %67,5 (n=247), göğüs ağrısı %47,5 (n=174) ve öksürük %20,8 (n=76) olduğu görülmektedir. Bu semptomları sırasıyla çarpıntı, sırt ağrısı, bacakta şişme, senkop ve hemoptizi takip etmektedir.

Fizik muayene ve vital parametreler açısından değerlendirildiğinde ise en sık saptanan üç klinik bulgu; saturasyon düşüklüğü %29,5 (n=108), takipne %24,9 (n=91) ve taşikardi %22,7 (n=83) olarak belirlenmiştir. Bunun dışında, hipotansiyon %10,4 (n=38) olguda gözlenmiş, ateş varlığı ise yalnızca %3,6 (n=13) hastada kaydedilmiştir.

Hastaların %36,1'inde (n=132) eşlik eden sistemik hastalıklar (komorbiditeler) mevcuttur. Sağ ventrikül yetmezliği bulguları %1,1 (n=4) ve anksiyete %0,3 (n=1) ise hasta grubunda nadiren saptanmıştır.

Hasta popülasyonuna ait demografik özellikler, başvuru semptomları ve saptanan klinik bulguların dağılımı ve oranları ayrıntılı olarak Tablo 18'de sunulmuştur.

Tablo 18: Katılımcıların Klinik Bulgular ve Semptomlara Göre Dağılımı

		n	%
Cinsiyet	Erkek	197	53,8
	Kadın	169	46,2
Sigara	İçmemiş	302	82,5
	İçiyor	32	8,7
	Bırakmış	32	8,7
Nefes Darlığı	Yok	119	32,5
	Var	247	67,5
Göğüs Ağrısı	Yok	192	52,5
	Var	174	47,5
Senkop	Yok	328	89,6
	Var	38	10,4
Hemoptizi	Yok	337	92,1
	Var	29	7,9
Çarpıntı	Yok	306	83,6
	Var	60	16,4
Öksürük	Yok	290	79,2
	Var	76	20,8
Sırt Ağrısı	Yok	325	88,8
	Var	41	11,2
Bacakta Şişme	Yok	322	88,0
	Var	44	12,0
Takipne	Yok	275	75,1
	Var	91	24,9
Taşikardi	Yok	282	77,3
	Var	83	22,7
Sağ ventrikül yetmezlik bulguları	Yok	362	98,9
	Var	4	1,1
Anksiyete	Yok	365	99,7
	Var	1	0,3
Ateş	Yok	352	96,4
	Var	13	3,6
Hipotansiyon	Yok	328	89,6
	Var	38	10,4
Bacakta Şişme hassasiyet (Homans Bulgusu)	Yok	329	89,9
	Var	37	10,1
Satürasyon düşüklüğü	Yok	258	70,5
	Var	108	29,5
Ek komorbidite	Yok	234	63,9

	Var	132	36,1
--	-----	-----	------

Tüm hastalarda PE ile ilişkili bilinen risk faktörleri değerlendirildiğinde, hastaların %42,1’inde belirgin bir risk faktörü bulunmamış olup, en sık görülen risk faktörleri immobilizasyon (%22,4), malignite (%14,8) ve kateter kullanımı (%4,1) olarak saptanmıştır. Hastalardaki risk faktörlerine ilişkin detaylı oranlar Tablo 19 ’da sunulmuştur.

Tablo 19: Risk faktörlerine ait dağılım

		n	%
Risk faktörleri	Belirlenen bir risk faktörü olmayan	154	42.1
	İmmobilizasyon öyküsü	82	22.4
	Malignite öyküsü	54	14.8
	Santral venöz kateter, İntravenöz kateter öyküsü	15	4.1
	Aktif DVT varlığı	12	3.3
	Alt ekstremitede kırık öyküsü	11	3.0
	Geçirilmiş VTE öyküsü	8	2.2
	Aktif Kemoterapi	8	2.2
	Seyahat,Uzun Yolculuk öyküsü	6	1.6
	Majör travma öyküsü	6	1.6
	Kalça veya diz protezi öyküsü	5	1.4
	Oral kontraseptif tedavi kullanımı	2	0.5
	Hormon replasman tedavisi alma	2	0.5

Tüm hastaların tanı anındaki klinik skorlamalara göre PE olasılığı ve mortalite riski açısından değerlendirildiğinde Wells skoru değerlendirmesinde, olguların %45,4’ü (n=166) orta klinik olasılık, %39,6’sı (n=145) yüksek klinik olasılık ve %15,0’ı (n=55) düşük olasılık grubunda yer almaktadır. Basitleştirilmiş Wells skoru temelinde yapılan değerlendirmede ise , olguların %80,6’sı (n=295) PE olası olarak

sınıflanırken, yalnızca %19,4'ü (n=71) PE olası değil olarak değerlendirilmiştir. Modifiye Geneva skoru ile yapılan sınıflamada, olguların %42,1'i (n=154) orta olasılık, %29,0'ı (n=106) düşük, %29,0'ı ise (n=106) yüksek olasılık grubunda yer almıştır. Basitleştirilmiş Geneva skoru ile elde edilen benzer dağılım (%42,3 orta, %29,0 düşük, %28,7 yüksek), göstermiştir. Hastaların klinik prognozunu değerlendiren PESI skoru incelendiğinde; %28,4'ü (n=104) sınıf I, %27,3'ü (n=100) sınıf II, %17,2'si (n=63) sınıf III, %13,9'u (n=51) sınıf IV ve %13,1'i (n=48) sınıf V'te yer almaktadır. Bu dağılım, hasta grubunun yaklaşık yarısının düşük mortalite riski (sınıf I-II) taşıdığını, ancak anlamlı bir oranda yüksek riskli hasta grubunun da bulunduğunu göstermektedir.

Son olarak, Spesi skoru esas alındığında, hastaların %51,9'u (n=190) düşük riskli, %48,1'i (n=176) ise orta-yüksek riskli olarak tanımlanmıştır.

Bu bulgular, çalışmada yer alan olguların Wells skoru, Basitleştirilmiş Wells skoru, Modifiye Geneva skoru, Basitleştirilmiş Geneva skoru, PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) ve Spesi (basitleştirilmiş PESI) gibi validasyonu yapılmış klinik skorlamalara göre çoğunun orta-yüksek klinik olasılıkta değerlendirildiğini ve anlamlı bir kısmının mortalite riski taşıdığını göstermektedir. Tablo 20' de pulmoner emboli tanısında kullanılan klinik skorlama sistemlerine göre hasta dağılımı sunulmuştur.

Tablo 20: PE Tanısında Kullanılan Klinik Skorlama Sistemlerine Göre Hasta Dağılımı

		n	%
Wells skoru	< 2.0 puan: Düşük klinik olasılık	55	15,0
	2.0-6.0 puan: Orta klinik olasılık	166	45,4
	> 6.0 puan: Yüksek klinik olasılık	145	39,6
Basitleştirilmiş Wells	0-1 puan: PTE olası değil	71	19,4
	≥ 2 puan: PTE olası	295	80,6
Modifiye Geneva	0-3 puan: Düşük olasılık	106	29,0
	4-10 puan: Orta olasılık	154	42,1
	≥ 11 puan: Yüksek olasılık	106	29,0
Basitleştirilmiş Geneva	0-1: Düşük olasılık	106	29,0
	2-4: Orta olasılık	155	42,3
	≥ 5: Yüksek olasılık	105	28,7
PESi	Sınıf I ≤ 65 puan	104	28,4
	Sınıf II 66-85 puan	100	27,3
	Sınıf III 86-105 puan	63	17,2
	Sınıf IV 106-125 puan	51	13,9
	Sınıf V V: >125 puan	48	13,1
Spesi	Düşük 0 puan	190	51,9
	Orta -Yüksek ≥1puan	176	48,1

Çalışmaya dahil edilen hastaların görüntüleme yöntemleriyle elde edilen radyolojik bulgularının dağılımını incelenip, Akciğer grafisi temelinde değerlendirildiğinde, olguların büyük çoğunluğunda (%81,6) belirgin radyolojik anormallik izlenmemiş, yalnızca %18,4'ünde anlamlı bulgu saptanmıştır. Pulmoner arter düzeyinde en sık gözlenen BT bulgusu ise bilateral segmental pulmoner arter trombüsü (%47,5) ve bilateral subsegmental trombüs (%44,8) şeklindedir. Plevral efüzyon %23,2 olguda saptanırken, pulmoner arter genişlemesi %27,9 hastada

mevcuttu.Çalışmaya dahil edilen hastaların görüntüleme yöntemleriyle elde edilen radyolojik bulgularının dağılımını tablo 21’ de sunulmuştur.

Tablo 21: Akciğer Grafisi ve Pulmoner BT Anjiyografisi ile Değerlendirilen Radyolojik Bulguların Dağılımı

		n	%
Akciğer grafi bulgusu	Yok	298	81,6
	Var	67	18,4
Çizgisel atelektazi	Yok	329	90,1
	Var	36	9,9
Plevra efüzyon	Yok	332	91,0
	Var	33	9,0
Plevra tabanlı opasite	Yok	359	98,4
	Var	6	1,6
Diyafram yükselmesi	Yok	356	97,5
	Var	9	2,5
Ani damar kesilmesi	Yok	363	99,5
	Var	2	0,5
Pulmoner arter genişlemesi	Yok	349	95,6
	Var	16	4,4
Sağ ventrikül belirginleşmesi	Yok	361	98,9
	Var	4	1,1
Lokal damarlanma azalışı	Yok	365	100,0
	Var	0	0,0
Pulmoner BTA bulguları		n	%
Bilateral ana pulmoner arter trombüs	Yok	275	75,1
	Var	91	24,9
Unilateral pulmoner arter trombüs	Yok	304	83,1
	Var	62	16,9
Bilateral segmental pulmoner arter trombüs	Yok	192	52,5
	Var	174	47,5
Unilateral segmental pulmoner arter trombüs	Yok	233	63,7
	Var	133	36,3
Bilateral subsegmental pulmoner arter trombüs	Yok	202	55,2
	Var	164	44,8
Unilateral subsegmental pulmoner arter trombüs	Yok	282	77,0
	Var	84	23,0
Efüzyon	Yok	281	76,8

	Var	85	23,2
Atelektazi Enfarkt Konsolidasyon	Yok	181	49,5
	Var	185	50,5
Pulmoner BTA pulmoner arter genişleme	Yok	264	72,1
	Var	102	27,9
Pulmoner BTA Sağ ventrikuler genişleme	Yok	335	91,5
	Var	31	8,5

Çalışmaya dahil edilen 366 olgunun yaş ortalaması $61,7 \pm 15,7$ yıl olup, medyan yaş 63,0 olarak saptanmıştır. Ortalama sPAP değeri $39,9 \pm 18,2$ mmHg, medyan 35,0 mmHg'dir. Troponin T, CK-MB, D-dimer, ProBNP ve sigara paket-yılı değişkenlerinin tümünde sağa çarpık bir dağılım ve geniş varyasyon aralıkları gözlenmiştir. Troponin T için ortalama değer $47,51 \pm 91,02$ ng/mL (min–maks: 0,01–735), CK-MB için $2,73 \pm 3,56$ U/L (min–maks: 0–33,9), D-dimer için $6,21 \pm 7,79$ µg/mL (min–maks: 0,11–57,53), ProBNP için $2571,9 \pm 5710,6$ pg/mL (min–maks: 5–35.000) ve sigara paket-yılı için $6,31 \pm 16,05$ (min–maks: 0–100) olarak bulunmuştur. Bu değişkenlerde gözlenen belirgin çarpıklık, uç gözlemler ve yüksek varyasyon nedeniyle normal dağılım varsayımının sağlanmadığı değerlendirilmiş; bu nedenle gruplar arası karşılaştırmalarda non-parametrik test yöntemleri tercih edilmiştir. Hastanede kalış süresi ortalama $5,35 \pm 4,78$ gün olup, medyan 5 gün olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya ait tanımlayıcı nicel veriler Tablo 22'de özetlenmiştir.

Tablo 22: Çalışma Grubuna Ait Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Tanımlayıcı İstatistikleri

	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	25. yüzdeli k dilim	75.yüzde lik dilim	En küçük değer	En büyük değer
Yaş	61,69	15,70	63,00	53,00	73,00	18,00	93,00
Sigara paket	6,31	16,05	,00	,00	,00	,00	100,00
sPAP	39,94	18,22	35,00	20,00	50,00	15,00	120,00
D-Dimer	6,21	7,79	3,94	1,95	7,62	,11	57,53
Troponin T	47,51	91,02	16,59	6,61	40,77	,01	735,00
ProBNP	2571,86	5710,61	600,95	159,50	2040,00	5,00	35000,00
CK-MB	2,73	3,56	1,88	1,21	3,08	,00	33,90
Hastane yatışı	5,35	4,78	5,00	1,00	8,00	,00	34,00

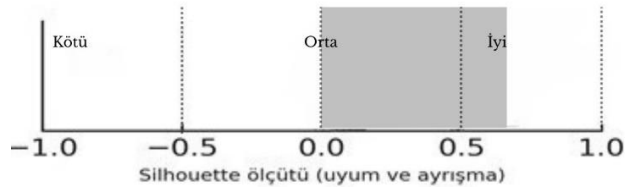
Çalışmamızın ana hedefi doğrultusunda, semptom ve klinik bulgulara dayalı olarak belirlenen 18 değişken (girdi) kullanılarak iki aşamalı kümeleme algoritması uygulanmış ve sonuçta toplam beş küme elde edilmiştir. Kümeleme kalitesini değerlendirmek amacıyla hesaplanan Silhouette ölçütü, modelin genel uyumunu ve kümeler arası ayrışmayı değerlendirmek için kullanılmıştır. Bu analizde elde edilen ortalama Silhouette ölçütü yaklaşık 0.65 olup, bu değer 0.5'in üzerinde olduğu için kümeler arasında belirgin bir ayrım olduğunu ve verilerin uygun biçimde kümelere yerleştirildiğini göstermektedir.

Silhouette ölçütü, -1 ile +1 arasında değişen bir ölçektir ve değer 1'e yaklaşması, kümelerin iç tutarlılığının yüksek, kümeler arası ayrışmanın ise güçlü olduğunu ifade eder. Bu kapsamda elde edilen sonuç, kümelerin birbirinden anlamlı biçimde ayrıldığını ve modelin güvenilir bir kümeleme yapısı sunduğunu göstermektedir.

İki aşamalı kümeleme algoritması ile oluşturulan modelin özeti ve kümeleme kalitesinin Silhouette ölçütüne göre değerlendirilmesi, Şekil 10'da görsel olarak sunulmuştur.

Model Özeti ve kümeleme kalitesi

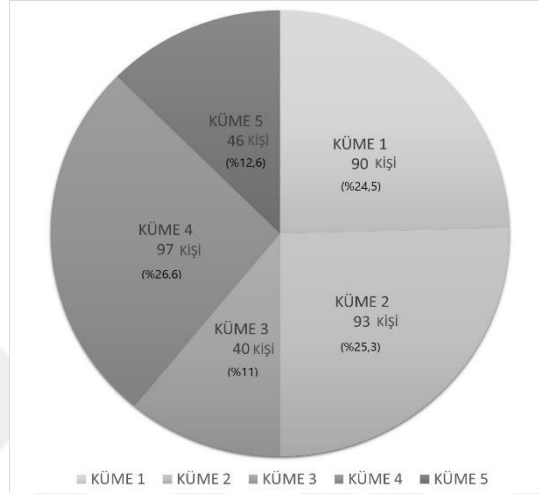
Algoritma	İki aşamalı
Girdiler	18
Kümeler	5



Şekil 10: İki aşamalı Kümeleme Sonuçlarına Göre Model Özeti ve Kümeleme Kalitesi

Kümeleme analizi sonucunda toplam beş ayrı küme elde edilmiştir. Şekil 11’de sunulan pasta grafik, bu kümelerin örneklem içerisindeki oransal dağılımını göstermektedir. En büyük küme, toplam örneklemin %26.6’sını (n=97) oluştururken; en küçük küme %11.0 oranında (n=40) birey içermektedir.

Küme Büyüklükleri



En küçük küme boyutu: 40 (%11)

En büyük küme boyutu: 97 (%26,6)

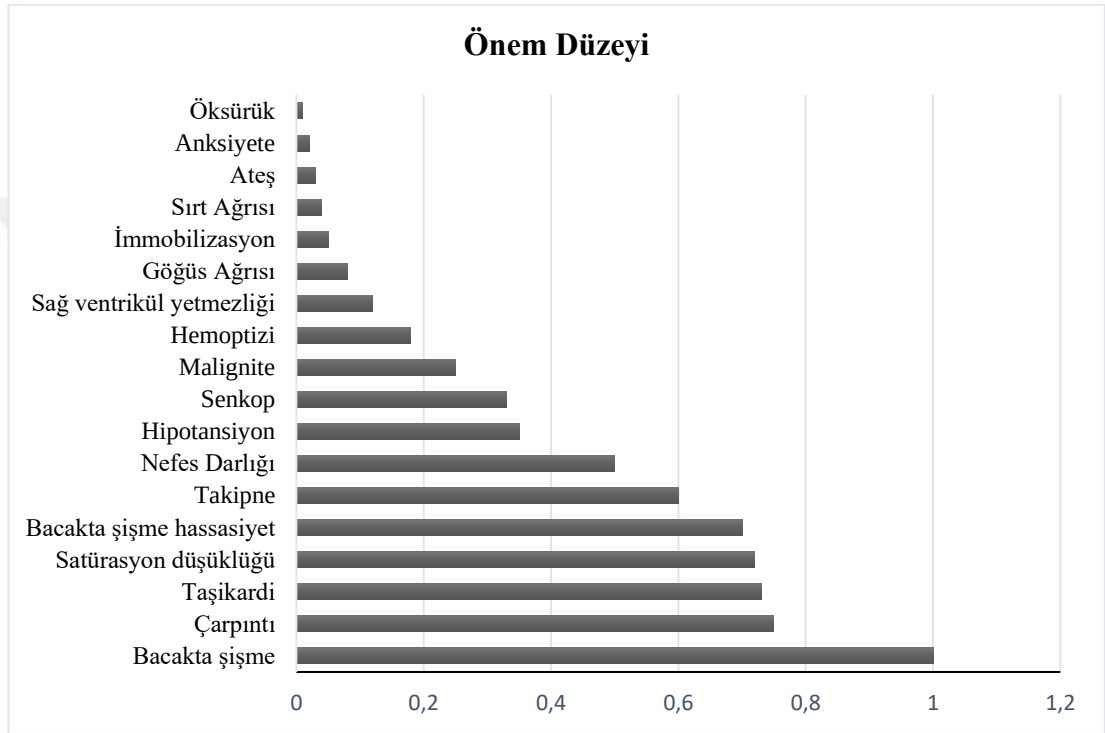
Küme boyutları oranı (En büyük / En küçük): 2,42

Şekil 11: Kümeleme Sonrası Elde Edilen Grupların Örneklem İçindeki Dağılımı

İki Aşamalı Kümeleme modeli içerisinde değişkenlerin kümeler üzerindeki ayırt edici etkileri “Predictor Importance” analizi ile değerlendirilmiştir. Şekil 12’de sunulan bu analizde, “Bacakta şişme” en yüksek önem düzeyine (yaklaşık 1.0) sahip değişken olarak öne çıkmıştır. Bu bulgu, bu semptomun hasta grupları arasında anlamlı bir ayrım oluşturduğunu göstermektedir.

Bununla birlikte, çarpıntı, taşikardi, saturasyon düşüklüğü ve bacakta şişme hassasiyeti gibi değişkenler de modele önemli katkı sağlayan parametreler arasında yer almıştır. Buna karşılık, öksürük, anksiyete ve ateş gibi bulguların kümeler arası ayırıcı gücünün sınırlı olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, bazı semptomların

fenotiplendirme sürecinde daha baskın rol oynadığını ve heterojen klinik kümelerin oluşumuna yön verdiğini göstermektedir.



Şekil 12: Kümeleme Modelinde Değişkenlerin Ayırıcı Güçlerine Göre Önem Düzeyleri

Kümeler arasında belirgin farklılık gösteren semptomlar arasında bacakta şişme, çarpıntı, taşikardi, satürasyon düşüklüğü ve bacakta hassasiyet öne çıkmıştır.

Örneğin, bacakta şişme Küme 1'de %100 oranında yokken, Küme 2 ve 3'te sırasıyla %93,8 ve %95 oranında mevcuttur. Benzer şekilde, satürasyon düşüklüğü ve çarpıntı gibi parametrelerin kümeler arasında belirgin dağılım farklılıkları sergilediği gözlenmiştir.

Bu farklılıklar, her bir kümenin kendine özgü klinik fenotipe sahip olduğunu ve kümelerin sadece istatistiksel değil, aynı zamanda klinik olarak anlamlı bir biçimde ayrıştığını göstermektedir. Ayrıca bazı değişkenler (örneğin öksürük, anksiyete, ateş) kümeler arasında büyük ölçüde benzerlik gösterdiğinden, ayırt edici güçleri düşüktür ve kümeler arası ayırmada sınırlı rol oynamıştır.

Bu bulgular, çalışmada tanımlanan fenotiplerin ayırt edici özelliklerinin belirlenmesinde semptom dağılımının ve değişken önem düzeylerinin birlikte yorumlanmasının önemini vurgulamaktadır.

İki Aşamalı Kümeleme algoritması ile oluşturulan beş farklı kümenin örneklem içindeki oranları, klinik semptom dağılımları ve ayırt edici değişkenlerin önem düzeyleri Tablo 23’ de görsel olarak sunulmuştur.

Tablo 23: İki Aşamalı Kümeleme algoritması ile oluşturulan beş farklı kümenin örneklem içindeki oranları, klinik semptom dağılımları ve ayırt edici değişkenlerin önem düzeyleri

Kümeler	1	2	3	4	5
Büyük- lük	%24,5 (89)	%25,3 (92)	%11,0 (40)	%26,6 (97)	%12,6 (46)
Girdiler	Bacakta şişme yok (100,0%)	Bacakta şişme yok (98,9%)	Bacakta şişme var (95,0%)	Bacakta şişme yok (100,0%)	Bacakta şişme yok (89,1%)
Girdiler	Çarpıntı yok (97,8%)	Çarpıntı yok (85,9%)	Çarpıntı yok (92,5%)	Çarpıntı yok (100,0%)	Çarpıntı var (89,1%)
Girdiler	Taşikardi yok (100,0%)	Taşikardi yok (65,2%)	Taşikardi yok (90,0%)	Taşikardi yok (99,0%)	Taşikardi var (97,8%)
Girdiler	Satürasyon düşüklüğü yok (100%)	Satürasyon düşüklüğü var (72,8%)	Satürasyon düşüklüğü yok (87,5%)	Satürasyon düşüklüğü yok (99%)	Satürasyon düşüklüğü var (73,9%)
Girdiler	Bacakta şişme hassasiyet yok (100%)	Bacakta şişme hassasiyet yok (100%)	Bacakta şişme hassasiyet var (72,5%)	Bacakta şişme hassasiyet yok (100%)	Bacakta şişme hassasiyet yok (82,6%)
Girdiler	Takipne yok (97,8%)	Takipne yok (55,4%)	Takipne yok (85,0%)	Takipne yok (100,0%)	Takipne var (89,1%)
Girdiler	Nefes darlığı var (100,0%)	Nefes darlığı var (69,6%)	Nefes darlığı var (62,5%)	Nefes darlığı yok(76,3%)	Nefes darlığı var (95,7%)
Girdiler	Hipotansiyon yok (100,0%)	Hipotansiyon yok(87,0%)	Hipotansiyon yok (95,0%)	Hipotansiyon yok (100,0%)	Hipotansiyon var (52,2%)
Girdiler	Senkop yok (98,9%)	Senkop yok (84,8%)	Senkop yok (100,0%)	Senkop yok (100,0%)	Senkop yok (50,0%)
Girdiler	Malignite yok (100,0%)	Malignite yok (87,0%)	Malignite yok (100,0%)	Malignite yok (60,8%)	Malignite yok (93,5%)

Girdiler	Hemoptizi yok (100,0%)	Hemoptizi yok (98,9%)	Hemoptizi yok (90,0%)	Hemoptizi yok (76,3%)	Hemoptizi yok (100,0%)
Girdiler	Sağ ventrikül yetmezliği yok (100%)	Sağ ventrikül yetmezliği yok (100%)	Sağ ventrikül yetmezliği yok (100%)	Sağ ventrikül yetmezliği yok (100%)	Sağ ventrikül yetmezliği yok (91,3%)
Girdiler	Göğüs ağrısı yok (65,2%)	Göğüs ağrısı yok (52,2%)	Göğüs ağrısı yok (60,0%)	Göğüs ağrısı yok (50,5%)	Göğüs ağrısı var (71,7%)
Girdiler	Immobilizasyon yok (75,3%)	Immobilizasyon yok (73,9%)	Immobilizasyon yok (65,0%)	Immobilizasyon yok (91,8%)	Immobilizasyon yok (69,6%)
Girdiler	Sırt ağrısı yok (93,3%)	Sırt ağrısı yok (93,5%)	Sırt ağrısı yok (90,0%)	Sırt ağrısı yok (80,4%)	Sırt ağrısı yok (89,1%)
Girdiler	Ateş yok (100,0%)	Ateş yok (91,3%)	Ateş yok (97,5%)	Ateş yok (96,9%)	Ateş yok (97,8%)
Girdiler	Anksiyete yok (100,0%)	Anksiyete yok (100,0%)	Anksiyete yok (100,0%)	Anksiyete yok (100,0%)	Anksiyete yok (97,8%)
Girdiler	Öksürük yok (84,3%)	Öksürük yok (73,9%)	Öksürük yok (87,5%)	Öksürük yok (75,3%)	Öksürük yok (82,6%)

Çalışmamızda tanımlanan beş farklı küme, nitel değişkenlerin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar göstermektedir. Özellikle nefes darlığı, çarpıntı, taşikardi, senkop, bacakta şişme ve hassasiyet, satürasyon düşüklüğü, hipotansiyon ve hemoptizi gibi klinik semptomların kümeler arasında dağılımı anlamlıdır ($p<0,001$). Bu bulgulara göre, Küme 1 ve Küme 4, semptom yükü açısından görece daha stabil klinik profillere sahipken, Küme 5, ciddi semptomatik yük, hemodinamik instabilite ve düşük sağkalım oranı ile öne çıkan ağır fenotipi temsil etmektedir. Özellikle Küme 5'te çarpıntı (%89,1), taşikardi (%97,8), hipotansiyon (%52,2), satürasyon düşüklüğü (%73,9) ve senkop (%50) oranlarının belirgin şekilde yüksek olması bu kümenin klinik açıdan yüksek riskli grubu yansıttığını göstermektedir.

Ayrıca, malignite, immobilizasyon, ek hastalık varlığı gibi predispozan faktörler ve Wells, Geneva, PESI ve sPESI skorum sistemleri yönünden de kümeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar mevcuttur. Özellikle Küme 5, hem bu prognostik skorlarda yüksek risk düzeyine sahip olması hem de masif emboli oranı (%50) ve en düşük sağkalım oranı (%93,5) ile dikkat çekmektedir. Küme 3 ise, özellikle bacak semptomları ve DVT varlığı (%75) ile karakterize olmuş, daha çok periferik tromboemboli ile uyumlu bir fenotipi yansıtmaktadır.

Görüntüleme bulguları incelendiğinde; sağ ventrikül dilatasyonu, pulmoner arter genişlemesi, bilateral ve segmental/subsegmental pulmoner arter trombüsleri gibi parametrelerde de anlamlı farklar gözlenmiştir. Bu bulgular, özellikle Küme 5'te daha sık izlenmiş ve bu grubun radyolojik olarak da yüksek riskli özellikler taşıdığını desteklemiştir.

Sonuç olarak, Tablo 24'te detaylı olarak sunulan veriler, kümeler arasında semptom profili, hemodinamik durum, komorbidite yükü, prognostik skorlar ve radyolojik bulgular yönünden belirgin klinik ayrımlar olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum, iki aşamalı kümeleme algoritmasının PE hastalarında heterojen klinik alt grupları tanımlamada güçlü ve anlamlı bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Tablo 24: Klinik, Radyolojik Bulgular ve Risk Skorlarının Kümelere Göre Dağılımı

Değişkenler		İki Aşamalı Kümeleme ile Belirlenen Küme Numarası						χ^2	p
		Toplam	1	2	3	4	5		
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)		
Cinsiyet	Erkek	195(53,6)	43(48,3)	42(45,7)	25(62,5)	60(61,9)	25(54,3)	7,278	0,122
	Kadın	169(46,4)	46(51,7)	50(54,3)	15(37,5)	37(38,1)	21(45,7)		
Sigara	İçmemiş	301(82,7)	77(86,5)	76(82,6)	31(77,5)	77(79,4)	40(87)	4,126	0,846
	İçiyor	31(8,5)	6(6,7)	9(9,8)	5(12,5)	9(9,3)	2(4,3)		
	Bırakmış	32(8,8)	6(6,7)	7(7,6)	4(10)	11(11,3)	4(8,7)		
Nefes Darlığı	Yok	119(32,7)	0(0)	28(30,4)	15(37,5)	74(76,3)	2(4,3)	144,441	<0,001
	Var	245(67,3)	89(100)	64(69,6)	25(62,5)	23(23,7)	44(95,7)		
Göğüs Ağrısı	Yok	192(52,7)	58(65,2)	48(52,2)	24(60)	49(50,5)	13(28,3)	17,625	0,001
	Var	172(47,3)	31(34,8)	44(47,8)	16(40)	48(49,5)	33(71,7)		
Senkop	Yok	326(89,6)	88(98,9)	78(84,8)	40(100)	97(100)	23(50)	103,475	<0,001
	Var	38(10,4)	1(1,1)	14(15,2)	0(0)	0(0)	23(50)		
Hemoptizi	Yok	336(92,3)	89(100)	91(98,9)	36(90)	74(76,3)	46(100)	52,258	<0,001
	Var	28(7,7)	0(0)	1(1,1)	4(10)	23(23,7)	0(0)		
Çarpıntı	Yok	305(83,8)	87(97,8)	79(85,9)	37(92,5)	97(100)	5(10,9)	214,167	<0,001
	Var	59(16,2)	2(2,2)	13(14,1)	3(7,5)	0(0)	41(89,1)		
Öksürük	Yok	289(79,4)	75(84,3)	68(73,9)	35(87,5)	73(75,3)	38(82,6)	5,894	0,207
	Var	75(20,6)	14(15,7)	24(26,1)	5(12,5)	24(24,7)	8(17,4)		
Sırt Ağrısı	Yok	324(89)	83(93,3)	86(93,5)	36(90)	78(80,4)	41(89,1)	10,891	0,028
	Var	40(11)	6(6,7)	6(6,5)	4(10)	19(19,6)	5(10,9)		
Bacakta şişme	Yok	320(87,9)	89(100)	91(98,9)	2(5)	97(100)	41(89,1)	294,876	<0,001
	Var	44(12,1)	0(0)	1(1,1)	38(95)	0(0)	5(10,9)		
Takipne	Yok	274(75,3)	87(97,8)	51(55,4)	34(85)	97(100)	5(10,9)	180,032	<0,001
	Var	90(24,7)	2(2,2)	41(44,6)	6(15)	0(0)	41(89,1)		
Taşikardi	Yok	282(77,5)	89(100)	60(65,2)	36(90)	96(99)	1(2,2)	212,518	<0,001
	Var	82(22,5)	0(0)	32(34,8)	4(10)	1(1)	45(97,8)		

Sağ ventrikül yetmezliği	Yok	360(98,9)	89(100)	92(100)	40(100)	97(100)	42(91,3)	27,959	<0,001
	Var	4(1,1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	4(8,7)		
Anksiyete	Yok	363(99,7)	89(100)	92(100)	40(100)	97(100)	45(97,8)	6,932	0,140
	Var	1(0,3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2,2)		
Ateş	Yok	351(96,4)	89(100)	84(91,3)	39(97,5)	94(96,9)	45(97,8)	10,770	0,029
	Var	13(3,6)	0(0)	8(8,7)	1(2,5)	3(3,1)	1(2,2)		
Hipotansiyon	Yok	326(89,6)	89(100)	80(87)	38(95)	97(100)	22(47,8)	109,307	<0,001
	Var	38(10,4)	0(0)	12(13)	2(5)	0(0)	24(52,2)		
Bacakta şişme hassasiyet	Yok	327(89,8)	89(100)	92(100)	11(27,5)	97(100)	38(82,6)	204,294	<0,001
	Var	37(10,2)	0(0)	0(0)	29(72,5)	0(0)	8(17,4)		
Satürasyon düşüklüğü	Yok	257(70,6)	89(100)	25(27,2)	35(87,5)	96(99)	12(26,1)	207,693	<0,001
	Var	107(29,4)	0(0)	67(72,8)	5(12,5)	1(1)	34(73,9)		
Ek has.grup	Yok	232(63,7)	62(69,7)	58(63)	23(57,5)	69(71,1)	20(43,5)	12,509	0,014
	Var	132(36,3)	27(30,3)	34(37)	17(42,5)	28(28,9)	26(56,5)		
Risk faktörü	İmmobilizasyon	82(22,5)	22(24,7)	24(26,1)	14(35)	8(8,2)	14(30,4)	129,323	<0,001
	Malignite	53(14,6)	0(0)	12(13)	0(0)	38(39,2)	3(6,5)		
	Kalça veya diz protezi	5(1,4)	0(0)	3(3,3)	0(0)	0(0)	2(4,3)		
	Seyahat, Uzun Yolculuk	6(1,6)	4(4,5)	1(1,1)	0(0)	1(1)	0(0)		
	Trombofili öyküsü	1(0,3)	1(1,1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)		
	Oral kontraseptif tedavi	2(0,5)	1(1,1)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)		
	Hormon replasman tedavisi	2(0,5)	0(0)	2(2,2)	0(0)	0(0)	0(0)		
	Geçirilmiş VTE	8(2,2)	3(3,4)	1(1,1)	2(5)	1(1)	1(2,2)		
	DVT varlığı	12(3,3)	2(2,2)	2(2,2)	5(12,5)	2(2,1)	1(2,2)		

	Alt ekstremitede kırık	11(3)	3(3,4)	5(5,4)	1(2,5)	0(0)	2(4,3)		
	Majör travma	6(1,6)	2(2,2)	2(2,2)	1(2,5)	0(0)	1(2,2)		
	Son 3 ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)		
	Santral venöz kateter, İntravenöz kateterler	15(4,1)	4(4,5)	4(4,3)	2(5)	3(3,1)	2(4,3)		
	Kemoterapi	8(2,2)	4(4,5)	0(0)	0(0)	3(3,1)	1(2,2)		
	Belirlenen bir risk faktörü olmayan	153(42)	43(48,3)	36(39,1)	15(37,5)	40(41,2)	19(41,3)		
Immobilizasyon	Yok	282(77,5)	67(75,3)	68(73,9)	26(65)	89(91,8)	32(69,6)	17,460	0,002
	Var	82(22,5)	22(24,7)	24(26,1)	14(35)	8(8,2)	14(30,4)		
Malignite	Yok	311(85,4)	89(100)	80(87)	40(100)	59(60,8)	43(93,5)	71,786	<0,001
	Var	53(14,6)	0(0)	12(13)	0(0)	38(39,2)	3(6,5)		
Wells skoru	< 2.0 puan: Düşük klinik olasılık	55(15,1)	11(12,4)	4(4,3)	1(2,5)	39(40,2)	0(0)	96,674	<0,001
	2.0-6.0 puan: Orta klinik olasılık	165(45,3)	46(51,7)	47(51,1)	15(37,5)	44(45,4)	13(28,3)		
	> 6.0 puan: Yüksek klinik olasılık	144(39,6)	32(36)	41(44,6)	24(60)	14(14,4)	33(71,7)		
Basitleştirilmiş Wells	0-1 puan: PTE olası değil	71(19,5)	15(16,9)	12(13)	1(2,5)	42(43,3)	1(2,2)	53,989	<0,001

	≥ 2 puan: PTE olası	293(80,5)	74(83,1)	80(87)	39(97,5)	55(56,7)	45(97,8)		
Modifiye Geneva	0-3 puan: Düşük olasılık	106(29,1)	24(27)	23(25)	5(12,5)	51(52,6)	3(6,5)	57,246	<0,001
	4-10 puan: Orta olasılık	152(41,8)	37(41,6)	41(44,6)	21(52,5)	36(37,1)	17(37)		
	≥ 11 puan: Yüksek olasılık	106(29,1)	28(31,5)	28(30,4)	14(35)	10(10,3)	26(56,5)		
Basitleştirilmiş Geneva	0-1: Düşük olasılık	106(29,1)	25(28,1)	22(23,9)	5(12,5)	51(52,6)	3(6,5)	55,853	<0,001
	2-4: Orta olasılık	153(42)	36(40,4)	42(45,7)	21(52,5)	36(37,1)	18(39,1)		
	≥ 5 : Yüksek olasılık	105(28,8)	28(31,5)	28(30,4)	14(35)	10(10,3)	25(54,3)		
PESi	Sınıf I ≤ 65 puan	103(28,3)	34(38,2)	11(12)	16(40)	40(41,2)	2(4,3)	127,552	<0,001
	Sınıf II 66-85 puan	100(27,5)	33(37,1)	23(25)	13(32,5)	25(25,8)	6(13)		
	Sınıf III 86-105 puan	63(17,3)	15(16,9)	23(25)	5(12,5)	16(16,5)	4(8,7)		
	Sınıf IV 106-125 puan	51(14)	5(5,6)	17(18,5)	5(12,5)	14(14,4)	10(21,7)		
	Sınıf V V: >125 puan	47(12,9)	2(2,2)	18(19,6)	1(2,5)	2(2,1)	24(52,2)		
Spesi	Düşük 0 puan	189(51,9)	67(75,3)	27(29,3)	30(75)	61(62,9)	4(8,7)	85,872	<0,001
	Orta -Yüksek ≥ 1 puan	175(48,1)	22(24,7)	65(70,7)	10(25)	36(37,1)	42(91,3)		
RV dilatasyonu	Yok	124(34,1)	39(43,8)	30(32,6)	12(30)	31(32)	12(26,1)	51,995	<0,001
	Var	91(25)	17(19,1)	31(33,7)	11(27,5)	7(7,2)	25(54,3)		
	EKO uygulanmamış	149(40,9)	33(37,1)	31(33,7)	17(42,5)	59(60,8)	9(19,6)		
Intreventriküler septumun düzleşmesi	Yok	189(51,9)	51(57,3)	49(53,3)	20(50)	38(39,2)	31(67,4)	35,696	<0,001

	Var	26(7,1)	5(5,6)	12(13)	3(7,5)	0(0)	6(13)		
	EKO uygulanmamış	149(40,9)	33(37,1)	31(33,7)	17(42,5)	59(60,8)	9(19,6)		
DVT	Yok	268(74,4)	67(76,1)	72(79,1)	10(25)	86(90,5)	33(71,7)	65,672	<0,001
	Var	92(25,6)	21(23,9)	19(20,9)	30(75)	9(9,5)	13(28,3)		
Akciğer grafisi bulguları	Yok	297(81,8)	73(82)	73(79,3)	34(85)	82(85,4)	35(76,1)	2,503	0,644
	Var	66(18,2)	16(18)	19(20,7)	6(15)	14(14,6)	11(23,9)		
Çizgisel atelektazi	Yok	328(90,4)	81(91)	83(90,2)	37(92,5)	87(90,6)	40(87)	0,875	0,928
	Var	35(9,6)	8(9)	9(9,8)	3(7,5)	9(9,4)	6(13)		
Plevra sıvısı	Yok	330(90,9)	79(88,8)	86(93,5)	36(90)	87(90,6)	42(91,3)	1,288	0,863
	Var	33(9,1)	10(11,2)	6(6,5)	4(10)	9(9,4)	4(8,7)		
Plevra tabanlı opasite	Yok	358(98,6)	89(100)	91(98,9)	40(100)	93(96,9)	45(97,8)	4,232	0,376
	Var	5(1,4)	0(0)	1(1,1)	0(0)	3(3,1)	1(2,2)		
Diyafram yükselmesi	Yok	354(97,5)	87(97,8)	90(97,8)	40(100)	94(97,9)	43(93,5)	4,243	0,374
	Var	9(2,5)	2(2,2)	2(2,2)	0(0)	2(2,1)	3(6,5)		
Ani damar kesilmesi	Yok	361(99,4)	89(100)	92(100)	40(100)	96(100)	44(95,7)	13,859	0,008
	Var	2(0,6)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(4,3)		
Pulmoner arterde genişleme	Yok	348(95,9)	89(100)	85(92,4)	40(100)	93(96,9)	41(89,1)	13,884	0,008
	Var	15(4,1)	0(0)	7(7,6)	0(0)	3(3,1)	5(10,9)		
Sağ ventriküler belirginleşmesi	Yok	359(98,9)	89(100)	89(96,7)	40(100)	96(100)	45(97,8)	6,927	0,140
	Var	4(1,1)	0(0)	3(3,3)	0(0)	0(0)	1(2,2)		
Lokal damarlanma azalışı	Yok	363(100)	89(100)	92(100)	40(100)	96(100)	46(100)	<0,001	<0,001
	Var	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)		
Bilateral ana pulmoner arter trombüs	Yok	275(75,5)	77(86,5)	57(62)	33(82,5)	85(87,6)	23(50)	39,961	<0,001
	Var	89(24,5)	12(13,5)	35(38)	7(17,5)	12(12,4)	23(50)		
Unilateral pulmoner arter trombüs	Yok	302(83)	72(80,9)	83(90,2)	31(77,5)	80(82,5)	36(78,3)	5,275	0,260
	Var	62(17)	17(19,1)	9(9,8)	9(22,5)	17(17,5)	10(21,7)		
Bilateral segmental pulmoner arter trombüs	Yok	192(52,7)	48(53,9)	37(40,2)	22(55)	68(70,1)	17(37)	22,251	<0,001
	Var	172(47,3)	41(46,1)	55(59,8)	18(45)	29(29,9)	29(63)		

Unilateral segmental pulmoner arter trombüs	Yok	231(63,5)	56(62,9)	68(73,9)	24(60)	49(50,5)	34(73,9)	13,730	0,008
	Var	133(36,5)	33(37,1)	24(26,1)	16(40)	48(49,5)	12(26,1)		
Bilateral subsegmental pulmoner arter trombüs	Yok	201(55,2)	53(59,6)	40(43,5)	25(62,5)	67(69,1)	16(34,8)	21,959	<0,001
	Var	163(44,8)	36(40,4)	52(56,5)	15(37,5)	30(30,9)	30(65,2)		
Unilateral subsegmental pulmoner arter trombüs	Yok	280(76,9)	72(80,9)	75(81,5)	25(62,5)	68(70,1)	40(87)	11,726	0,020
	Var	84(23,1)	17(19,1)	17(18,5)	15(37,5)	29(29,9)	6(13)		
Efüzyon	Yok	279(76,6)	66(74,2)	74(80,4)	34(85)	69(71,1)	36(78,3)	4,319	0,365
	Var	85(23,4)	23(25,8)	18(19,6)	6(15)	28(28,9)	10(21,7)		
Atelektazi Enfarkt Konsolidasyon	Yok	181(49,7)	43(48,3)	43(46,7)	23(57,5)	49(50,5)	23(50)	1,392	0,846
	Var	183(50,3)	46(51,7)	49(53,3)	17(42,5)	48(49,5)	23(50)		
Pulmoner BTA pulmoner arter genisleme	Yok	263(72,3)	67(75,3)	62(67,4)	33(82,5)	81(83,5)	20(43,5)	28,710	<0,001
	Var	101(27,7)	22(24,7)	30(32,6)	7(17,5)	16(16,5)	26(56,5)		
Pulmoner BTA Sağ ventriküler genişleme	Yok	334(91,8)	80(89,9)	86(93,5)	37(92,5)	94(96,9)	37(80,4)	12,001	0,017
	Var	30(8,2)	9(10,1)	6(6,5)	3(7,5)	3(3,1)	9(19,6)		
Pulmoner Emboli ağırlığı	Masif	53(14,6)	7(7,9)	21(22,8)	2(5)	0(0)	23(50)	108,858	<0,001
	Submasif	96(26,4)	23(25,8)	34(37)	12(30)	12(12,4)	15(32,6)		
	Non-masif	215(59,1)	59(66,3)	37(40,2)	26(65)	85(87,6)	8(17,4)		
Sağkalım	Sağ	361(99,2)	89(100)	92(100)	40(100)	97(100)	43(93,5)	20,911	<0,001
	Ex	3(0,8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	3(6,5)		

Pearson ki-kare testi kullanıldı.

Çoklu karşılaştırma analizine göre, kümeler arasında anlamlı farklılık gösteren değişkenlerin çoğu klinik belirti, hemodinamik bulgu, risk skoru ve radyolojik parametreler olup, bu farklılıklar kümelerin klinik fenotiplerini ayırt edici biçimde tanımlamaktadır.

Özellikle nefes darlığı, çarpıntı, taşikardi, takipne, saturasyon düşüklüğü ve hipotansiyon gibi akut klinik bulgular açısından Küme 5, tüm diğer kümelerden anlamlı olarak farklılaşmıştır. Bu kümeye ait hastalarda bu semptomların sıklığı anlamlı düzeyde daha yüksektir ve bu durum Küme 5'in ağır klinik fenotip özelliği taşıdığını göstermektedir. Aynı şekilde senkop ve hemoptizi, Küme 5 ile 1–3. kümeler arasında anlamlı fark gösterecek düzeyde farklı dağılmıştır.

Bacakta şişme ve hassasiyet ise özellikle Küme 3 lehine anlamlı bir şekilde ayrılmış ve bu kümenin DVT ile ilişkili periferik tromboz fenotipi olabileceğini düşündürmüştür. Öte yandan, Küme 1 ve Küme 4, birçok belirleyici semptom açısından anlamlı fark yaratmayacak düzeyde benzerlik göstermiş, bu kümeler daha stabil, hafif semptomatik hastaları temsil etmiştir.

Tanı ve prognostik skrolama sistemlerinde (Wells, Basitleştirilmiş Wells, Geneva, PESI, sPESI) Küme 5 ile diğer tüm kümeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır. Küme 5'te bu skorların anlamlı biçimde daha yüksek çıkması, bu gruptaki hastaların prognoz açısından en riskli grup olduğunu desteklemektedir. Örneğin, PESI sınıf V (en yüksek mortalite riski), Küme 5'te anlamlı şekilde daha fazla görülmüş, Küme 1 ve 4'te ise anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Radyolojik bulgular açısından, Küme 5; pulmoner arter genişlemesi, sağ ventrikül dilatasyonu, bilateral ve segmental/subsegmental trombus varlığı gibi göstergeler yönünden diğer kümelerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılaşmıştır. Özellikle masif PE, yalnızca Küme 5 ile diğer kümeler arasında anlamlı olarak yüksek oranla gözlenmiş, bu da klinik-radyolojik uyum açısından bu fenotipin özgünlüğünü desteklemiştir. Aynı şekilde sağkalım oranı açısından da yalnızca Küme 5'te anlamlı mortalite (ex olgular) saptanmıştır ($p<0,05$), bu durum bu kümenin prognostik önemini güçlendirmiştir. Kümeler arası anlamlı değişkenlere ait çoklu karşılaştırmalar Tablo 25'de ayrıntılı şekilde sunulmuştur.

Bu çoklu karşılaştırmalı analiz, kümeler arasında gözlenen farkların tesadüfi olmadığını, belirli klinik ve radyolojik özelliklerin bazı kümelerde anlamlı şekilde kümelendiğini göstermektedir. Bu durum, PE hasta popülasyonunun heterojen yapısının objektif olarak tanımlanabildiğini ve iki aşamalı kümeleme yaklaşımının klinik karar süreçlerini yönlendirme potansiyeli taşıdığını göstermektedir.



Tablo 25: Kümeler Arası Anlamlı Değişkenlere Ait Çoklu Karşılaştırmalar

		Kümeler				
		1	2	3	4	5
		(A)	(B)	(C)	(D)	(E)
Cinsiyet	Erkek					
	Kadın					
Sigara	İçmemiş					
	İçiyor					
	Bırakmış					
Nefes Darlığı	Yok	. ^a	E	E	B C E	
	Var	. ^a	D	D		B C D
Göğüs Ağrısı	Yok	E		E		
	Var					A C
Senkop	Yok	B E	E	. ^a	. ^a	
	Var		A	. ^a	. ^a	A B
Hemoptizi	Yok	. ^a	C D			. ^a
	Var	. ^a		B	B	. ^a
Çarpıntı	Yok	B E	E	E	. ^a	
	Var		A		. ^a	A B C
Öksürük	Yok					
	Var					
Sırt Ağrısı	Yok					
	Var					
Bacakta şişme	Yok	. ^a	C E		. ^a	C
	Var	. ^a		B E	. ^a	B

Takipne	Yok	B C E	E	B E	. ^a	
	Var		A C	A	. ^a	A B C
Taşikardi	Yok	. ^a	E	B E	B E	
	Var	. ^a	C D			B C D
Sağ ventrikül yetmezliği	Yok	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	
	Var	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	
Anksiyete	Yok	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	
	Var	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	
Ateş	Yok	. ^a				
	Var	. ^a				
Hipotansiyon	Yok	. ^a	E	E	. ^a	
	Var	. ^a			. ^a	B C
Bacakta şişme hassasiyet	Yok	. ^a	. ^a		. ^a	C
	Var	. ^a	. ^a	E	. ^a	
Saturasyon düşüklüğü	Yok	. ^a		B E	B C E	
	Var	. ^a	C D	D		C D
Ek has. grubu	Yok	E			E	
	Var					A D
Risk faktörü	İmmobilizasyon	D	D	D		D
	Malignite	. ^a		. ^a	B E	
	Kalça veya diz protezi	. ^a		. ^a	. ^a	
	Seyahat Uzun Yolculuk			. ^a		. ^a
	Trombofili öyküsü		. ^a	. ^a	. ^a	. ^a
	Oral kontraseptif tedavi		. ^a	. ^a		. ^a

	Hormon replasman tedavisi	. ^a		. ^a	. ^a	. ^a
	Geçirilmiş VTE					
	DVT varlığı					
	Alt ekstremitede kırık				. ^a	
	Majör travma				. ^a	
	Son 3 ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a
	Santral venöz kateter, İntravenöz kateterler					
	Kemoterapi		. ^a	. ^a		
	Belirlenen bir risk faktörü olmayan					
Immobilizasyon	Yok				A B C E	
	Var	D	D	D		D
Malignite	Yok	. ^a	D	. ^a		D
	Var	. ^a		. ^a	B E	
Wells skoru	< 2.0 puan: Düşük klinik olasılık				A B C	. ^a
	2.0-6.0 puan: Orta klinik olasılık					
	> 6.0 puan: Yüksek klinik olasılık	D	D	D		A B D
Basitleştirilmiş Wells Skoru	0-1 puan: PTE olası değil				A B C E	
	≥ 2 puan: PTE olası	D	D	D		D
Modifiye Geneva Skoru	0-3 puan: Düşük olasılık	E			A B C E	
	4-10 puan: Orta olasılık					

	≥ 11 puan: Yüksek olasılık	D	D	D		A B D
Basitleştirilmiş Geneva Skoru	0-1: Düşük olasılık	E			A B C E	
	2-4: Orta olasılık					
	≥ 5 : Yüksek olasılık	D	D	D		D
PESi	Sınıf I ≤ 65 puan	B E		B E	B E	
	Sınıf II 66-85 puan	E				
	Sınıf III 86-105 puan					
	Sınıf IV 106-125 puan					A
	Sınıf V V: >125 puan		A D			A B C D
Spesi	Düşük 0 puan	B E		B E	B E	
	Orta -Yüksek ≥ 1 puan		A C D			A C D
RV dilatasyonu	Yok					
	Var		D	D		A D
	EKO uygulanmamış				A B E	
Intreventriküler septumun düzleşmesi	Yok					D
	Var				. ^a	
	EKO uygulanmamış				A B E	
DVT	Yok	C	C		C E	C
	Var			A B D E		D
Akciğer grafi bulguları	Yok					
	Var					

Çizgisel atelektazi	Yok					
	Var					
Plevra sıvısı	Yok					
	Var					
Plevra tabanlı opasite	Yok	.a		.a		
	Var	.a		.a		
Diyafram yükselmesi	Yok			.a		
	Var			.a		
Ani damar kesilmesi	Yok	.a	.a	.a	.a	
	Var	.a	.a	.a	.a	
Pulmoner arterde genişleme	Yok	.a		.a		
	Var	.a		.a		
Sağ ventriküler belirginleşme	Yok	.a		.a	.a	
	Var	.a		.a	.a	
Lokal damarlanma azalışı	Yok	.a	.a	.a	.a	.a
	Var	.a	.a	.a	.a	.a
Bilateral ana pulmoner arter trombüs	Yok	B E		E	B E	
	Var		A D			A C D
Unilateral pulmoner arter trombüs	Yok					
	Var					
Bilateral segmental pulmoner arter trombüs	Yok				B E	
	Var		D			D
Unilateral segmental pulmoner arter trombüs	Yok		D			
	Var				B	
Bilateral subsegmental pulmoner arter trombüs	Yok				B E	

	Var		D			D
Unilateral subsegmental pulmoner arter trombüs	Yok					
	Var					
Efüzyon	Yok					
	Var					
Atelektazi Enfarkt Konsolidasyon	Yok					
	Var					
Pulmoner BTA pulmoner arter genişleme	Yok	E		E	E	
	Var					A C D
Pulmoner BTA Sağ ventrikuler genişleme	Yok				E	
	Var					D
Pulmoner Emboli ağırlığı	Masif		A		. ^a	A B C
	Submasif		D			D
	Non-masif	B E		E	A B C E	
Sağkalım	Sağ	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	
	Ex	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	

- Sonuçlar çift yönlü testlere dayanmaktadır. Anlamlı bulunan her ikili karşılaştırmada, sütun oranı daha küçük olan kategoriye ait harf, sütun oranı daha büyük olan kategoride gösterilmiştir.
- Büyük harfler (A, B, C) için anlamlılık düzeyi: 0,05
- a. Bu kategori karşılaştırmalarda kullanılmamıştır çünkü sütun oranı 0 veya 1'dir.
- b. Her satırdaki ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi kullanılarak ayarlanmıştır.

Çalışma grubuna ait hemodinamik ve biyokimyasal nicel değişkenlerde, kümeler arasında anlamlı farklılıklar mevcuttur. Özellikle D-dimer, troponin T, NT-proBNP, CK-MB, sPAP gibi kardiyak ve trombotik yükü yansıtan parametrelerde dikkat çekici ayrışmalar gözlenmiştir.

Yaş değişkeni açısından, kümeler genel olarak benzer dağılımlar göstermiş olsa da, Küme 2 ve Küme 5'te yaş ortalamasının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu izlenmiş, bu da yaşla birlikte artan klinik yükü destekler niteliktedir.

D-dimer düzeyi, özellikle Küme 3 ve Küme 5'te belirgin biçimde yüksek saptanmış, bu durum bu grupların yüksek trombotik aktiviteye sahip fenotipler olduğunu düşündürmektedir. Küme 3, özellikle bacakta şişme ve DVT birlikteliği ile, Küme 5 ise masif emboli ve hemodinamik instabilite ile karakterizedir.

Troponin T ve NT-proBNP düzeyleri, özellikle Küme 5'te anlamlı şekilde yüksek olup bu durum, bu kümede sağ ventrikül yüklenmesi, miyokardiyal stres ve kardiyak disfonksiyonun daha belirgin olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde CK-MB düzeyinin de bu grupta ortalamanın üzerinde olması, kardiyak hasarın biyokimyasal yansımalarını desteklemektedir.

sPAP (sistolik pulmoner arter basıncı) değeri, özellikle Küme 5'te yüksek seyretmiş; bu durum pulmoner vasküler direnç artışı ve sağ kalp yüklenmesine işaret etmektedir. Bu küme aynı zamanda en yüksek NT-proBNP değerlerine sahiptir (maksimum: 35.000 pg/mL).

Hastanede yatış süresi, klinik stabiliteyi yansıtan önemli bir parametre olarak ele alındığında, Küme 2 ve 5 in ortalamaları benzer olmasına rağmen Küme 5'te belirgin şekilde daha uzun süreli hospitalizasyona ait hastalar olduğu saptanmıştır (maksimum 34 gün). Bu bulgu, bu grubun daha komplike, tedaviye dirençli veya yoğun bakım ihtiyacı yüksek hastaları içerdiğini göstermektedir.

Öte yandan, sigara paket yılı verileri tüm kümelerde oldukça düşük ve medyanın sıfır olması, sigara kullanımının kümeler arası belirleyici bir faktör olmadığını göstermektedir.

Nicel veriler değerlendirildiğinde, kümeler yalnızca semptom ve klinik bulgularla değil, aynı zamanda biyokimyasal ve hemodinamik ölçütlerle de klinik

olarak anlamlı şekilde ayrılmaktadır. Özellikle Küme 5, kardiyak hasar belirteçlerinin, pulmoner basıncın ve yatış süresinin yüksek olması ile ağır fenotipi temsil etmekte; Küme 3, yüksek D-dimer düzeyi ve periferik belirtilerle trombotik fenotipi tanımlamaktadır. Bu ayrışmalar, kümeleme modelinin biyokimyasal ve hemodinamik parametrelerde heterojenliği başarılı şekilde yansıttığı ve fenotiplendirme açısından değerli olduğunu göstermektedir. Biyokimyasal ve hemodinamik parametrelere ait kümeler arası nicel değişkenlere ait genel dağılım Tablo 26’da sunulmuştur.



Tablo 26: İki Aşamalı Kümeleme Analizi ile Belirlenen Gruplar Arasında Biyokimyasal ve Hemodinamik Parametrelerin Dağılımı

	İki Aşamalı Kümeleme ile Belirlenen Küme Numarası					F,KW	p
	1	2	3	4	5		
Yaş	60,52±14,91	66,77±14,05	56,05±15,93	59,28±16,54	64,3±15,73	16,348	0,003
Sigara paket	0[0-0]	0[0-0]	0[0-0]	0[0-0]	0[0-0]	2,839	0,585*
sPAP	30[20-47,5]	45[25-55]	40[20-50]	27,5[20-40]	49[40-60]	21,856	<0,001*
D-Dimer	2,7[0,95-5,61]	4,81[3,12-8,21]	4,87[2,12-7,56]	2,74[1,62-7,19]	6,33[3,87-11,5]	16,793	0,002*
Troponin T	13,09[5,2-26,83]	26,85[10,48-61,04]	8,54[6,5-26,94]	8[4,09-15,71]	38,16[11,66-117,2]	31,67	<0,001*
NT-proBNP	296,5[66,72-1064,05]	1584[280,5-3571,5]	358,5[81,86-1394]	294,6[71,96-564,2]	1163[362-2994]	16,004	0,003*
CK-MB	1,6[1-2,08]	2,36[1,71-3,65]	1,56[0,76-2,2]	1,38[1,03-2,06]	2,64[1,3-4,48]	18,737	0,001*
Hastane yatışı	4[0-7]	6[4-11]	4[0,5-7,5]	2[0-6]	6[4-10]	44,443	<0,001*

*Veri ortalama standart sapma yada ortanca ve çeyrekler ile sunuldu. Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı *: Kruskal Wallis testi kullanıldı.*

Farklı kümeler arasında yaş ortalamalarının karşılaştırılmasına yönelik gerçekleştirilen Tukey HSD çoklu karşılaştırma analiz sonuçlarına göre, bazı küme çiftleri arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

Özellikle 2. küme ile 3. küme arasındaki yaş farkı 10,72 yıl olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). Benzer şekilde, 2. küme ile 4. küme arasında da anlamlı bir fark gözlenmiştir (7,49 yıl, $p=0,008$). Bu bulgular, 2. kümede yer alan bireylerin, 3. ve 4. kümede yer alan bireylere kıyasla belirgin şekilde daha ileri yaşta olduğunu göstermektedir.

Diğer kümeler arası karşılaştırmalarda anlamlı bir fark saptanmamıştır. Özellikle 5. küme, yaş açısından diğer tüm kümelerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (tüm $p > 0.05$). Bununla birlikte, 5. küme ile 3. küme arasındaki yaş farkı 8,25 yıl olup istatistiksel anlamlılık sınırına yakın bir değerde bulunmuştur ($p=0,097$). Bu durum, örneklem büyüklüğü veya varyans farklılıkları nedeniyle istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamış olabilir; ancak 5. kümenin görece daha ileri yaş grubunu içerebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, kümeler arasında yaş dağılımında heterojenlik bulunmakta olup, özellikle 2. küme ile 3. ve 4. kümeler arasında anlamlı farklılıklar öne çıkmaktadır. 5. küme, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yaş açısından daha ileri yaş grubuna eğilim göstermektedir.

Kümeler arası yaş ortalamalarının çoklu karşılaştırma analizi sonuçları Tablo 27' de sunulmuştur.

Tablo 27: Kümeler Arası Yaş Ortalamalarının Çoklu Karşılaştırma Analizi Sonuçları

(I) İki Aşamalı Kümeleme ile Oluşturulan Küme Numarası	(J) İki Aşamalı Kümeleme ile Oluşturulan Küme Numarası	Ortalama Fark (I-J)	Standart Hata	p	%95 Güven Aralığı	
					Güven Aralığının Alt Sınırı	Güven Aralığının Üst Sınırı
1	2	-6,25489	2,28550	,051	-12,5210	,0113
	3	4,46685	2,92618	,546	-3,5558	12,4895
	4	1,23850	2,25635	,982	-4,9477	7,4247
	5	-3,78749	2,79142	,656	-11,4407	3,8657
2	1	6,25489	2,28550	,051	-,0113	12,5210
	3	10,72174*	2,91135	,002	2,7397	18,7038
	4	7,49339*	2,23709	,008	1,3600	13,6268
	5	2,46739	2,77586	,901	-5,1432	10,0780
3	1	-4,46685	2,92618	,546	-12,4895	3,5558
	2	-10,72174*	2,91135	,002	-18,7038	-2,7397
	4	-3,22835	2,88852	,797	-11,1478	4,6911
	5	-8,25435	3,32332	,097	-17,3659	,8572
4	1	-1,23850	2,25635	,982	-7,4247	4,9477
	2	-7,49339*	2,23709	,008	-13,6268	-1,3600
	3	3,22835	2,88852	,797	-4,6911	11,1478
	5	-5,02600	2,75191	,360	-12,5709	2,5189
5	1	3,78749	2,79142	,656	-3,8657	11,4407
	2	-2,46739	2,77586	,901	-10,0780	5,1432
	3	8,25435	3,32332	,097	-,8572	17,3659
	4	5,02600	2,75191	,360	-2,5189	12,5709

istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

Çalışmada elde edilen beş farklı fenotipik küme arasında biyokimyasal belirteçler (D-dimer, Troponin-T, NT-proBNP, CK-MB) ve klinik sonuçlardan hastanede kalış süresi çoklu karşılaştırma analizleri ile değerlendirilmiştir. Karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli ikili testler kullanılarak yapılmıştır.

D-dimer düzeyleri, 1. küme ile 5. küme arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,011$); farkın yönüne göre 5. küme daha yüksek D-dimer düzeylerine sahiptir. Troponin-T düzeyleri açısından 5. küme, 1. 3. ve 4. kümelerle göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek değerlere sahiptir ($p<0,05$). CK-MB düzeyleri de 5. kümede, 4. kümeye kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,044$). NT-proBNP düzeyleri açısından ise 5. kümede daha yüksek düzeyler gözlenirse de, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Klinik parametrelerden hastanede kalış süresi, 5. kümede hem 1. ($p=0,024$) hem de 4. kümeye ($p<0,001$) kıyasla anlamlı şekilde daha uzundur. Bu bulgu, 5. kümedeki bireylerin hastanede daha uzun süre yatış gerektirdiğini göstermektedir.

Çoklu karşılaştırma analizleri sonucunda, kümeler arasında biyokimyasal belirteçler ve klinik parametreler açısından anlamlı heterojenlik saptanmıştır. 1. küme, çoğu biyokimyasal parametre açısından daha düşük değerlere sahip olup, hastanede kalış süresinin de daha kısa olmasıyla birlikte daha hafif klinik seyirli bir fenotipe işaret etmektedir. D-dimer ve Troponin-T düzeylerinin düşüklüğü, tromboinflamatuvar aktivitenin ve miyokardiyal hasarın bu grupta sınırlı olabileceğini düşündürmektedir.

2. küme, biyobelirteç düzeyleri yönünden belirgin bir fark göstermemekle birlikte, bazı kümelerle karşılaştırıldığında daha yüksek yaşa sahip olması (önceki analizlerde) ve orta düzey biyokimyasal yük profili ile klinik olarak stabil ama yaşlı popülasyonu içeren bir küme olarak yorumlanabilir.

3. küme, genel olarak biyobelirteç düzeyleri ve klinik parametrelerde orta düzey değerlere sahip olup, anlamlı farklar açısından daha az öne çıkan bir gruptur. Ancak Troponin-T düzeyi bakımından 5. kümeye göre anlamlı fark göstermesi, kardiyak yük açısından görece daha hafif olduğunu düşündürmektedir.

4. küme ise özellikle 5. kümeye kıyasla anlamlı şekilde daha düşük D-dimer, Troponin-T ve CK-MB düzeyleri ile ayrılmakta; buna rağmen bazı biyobelirteçlerde 2. kümeye göre daha yüksek düzeyler göstermektedir. Yatış süresi uzun olmasına rağmen kardiyovasküler belirteçlerde daha düşük değerlere sahip olması, bu kümede başka klinik nedenlerle uzamış hospitalizasyon olabileceğine işaret etmektedir.

Kümeler arasında çoklu karşılaştırma sonuçlarını içeren tablolar sırası ile tablo 28,29,30,31,32 de sunulmuştur.

Tablo 28: İki Aşamalı Kümeleme Yöntemi ile Oluşturulan Beş Küme Arasında D-dimer Düzeylerinin İkili Karşılaştırma Analizi Sonuçları

Karşılaştırılan Küme Çifti	Test İstatistiği	Standart Hata	Standartlaştırılmış Test İstatistiği (Z skoru)	p	Adj. Sig. ^a
1-4	-5,286	11,028	-,479	,632	1,000
1-3	-22,552	13,136	-1,717	,086	,860
1-2	-31,508	10,489	-3,004	,003	,027
1-5	-40,918	12,541	-3,263	,001	,011
4-3	17,266	13,911	1,241	,215	1,000
4-2	26,222	11,445	2,291	,022	,220
4-5	-35,632	13,351	-2,669	,008	,076
3-2	8,956	13,487	,664	,507	1,000
3-5	-18,366	15,138	-1,213	,225	1,000
2-5	-9,410	12,909	-,729	,466	1,000
<i>Her satır, 1. ve 2. örneklemin dağılımlarının aynı olduğu yönündeki sıfır hipotezini test etmektedir. Gösterilen anlamlılık düzeyleri iki yönlü testlere dayanmaktadır. Anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.</i> a. Anlamlılık değerleri, çoklu karşılaştırmalar nedeniyle Bonferroni düzeltmesi uygulanarak ayarlanmıştır.					

Tablo 29: İki Aşamalı Kümeleme Yöntemi ile Oluşturulan Beş Küme Arasında Troponin_T Düzeylerinin İkili Karşılaştırma Analizi Sonuçları

Karşılaştırılan Küme Çifti	Test İstatistiği	Standart Hata	Standartlaştırılmış Test İstatistiği (Z skoru)	p	Adj. Sig. ^a
4-1	18,190	13,231	1,375	,169	1,000
4-3	19,250	16,138	1,193	,233	1,000
4-2	48,704	12,035	4,047	,000	,001
4-5	-65,353	13,476	-4,849	,000	,000
1-3	-1,060	16,005	-,066	,947	1,000
1-2	-30,513	11,856	-2,574	,010	,101
1-5	-47,162	13,317	-3,541	,000	,004
3-2	29,454	15,032	1,959	,050	,501
3-5	-46,103	16,209	-2,844	,004	,045
2-5	-16,649	12,130	-1,373	,170	1,000
Her satır, 1. ve 2. örneklemin dağılımlarının aynı olduğu yönündeki sıfır hipotezini test etmektedir. Gösterilen anlamlılık düzeyleri iki yönlü testlere dayanmaktadır. Anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır. a. Anlamlılık değerleri, çoklu karşılaştırmalar nedeniyle Bonferroni düzeltmesi uygulanarak ayarlanmıştır.					

Tablo 30: İki Aşamalı Kümeleme Yöntemi ile Oluşturulan Beş Küme Arasında NT-proBNP Düzeylerinin İkili Karşılaştırma Analizi Sonuçları

Karşılaştırılan Küme Çifti	Test İstatistiği	Standart Hata	Standartlaştırılmış Test İstatistiği (Z skoru)	p	Adj. Sig. ^a
4-1	5,482	11,336	,484	,629	1,000
4-3	9,756	12,513	,780	,436	1,000
4-5	-29,510	12,023	-2,454	,014	,141
4-2	31,772	11,134	2,854	,004	,043
1-3	-4,274	10,493	-,407	,684	1,000
1-5	-24,028	9,904	-2,426	,015	,153
1-2	-26,290	8,802	-2,987	,003	,028
3-5	-19,754	11,231	-1,759	,079	,786
3-2	22,016	10,273	2,143	,032	,321
5-2	2,262	9,671	,234	,815	1,000

Her satır, 1. ve 2. örneklemin dağılımlarının aynı olduğu yönündeki sıfır hipotezini test etmektedir. Gösterilen anlamlılık düzeyleri iki yönlü testlere dayanmaktadır. Anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

a. Anlamlılık değerleri, çoklu karşılaştırmalar nedeniyle **Bonferroni düzeltmesi** uygulanarak ayarlanmıştır

Tablo 31: İki Aşamalı Kümeleme Yöntemi ile Oluşturulan Beş Küme Arasında CK-MB Düzeylerinin İkili Karşılaştırma Analizi Sonuçları

Karşılaştırılan Küme Çifti	Test İstatistiği	Standart Hata	Standartlaştırılmış Test İstatistiği (Z skoru)	p	Adj. Sig. ^a
4-3	,050	15,265	,003	,997	1,000
4-1	5,203	13,011	,400	,689	1,000
4-2	35,236	11,556	3,049	,002	,023
4-5	-36,560	12,838	-2,848	,004	,044
3-1	5,152	15,007	,343	,731	1,000
3-2	35,186	13,765	2,556	,011	,106
3-5	-36,510	14,857	-2,457	,014	,140
1-2	-30,033	11,213	-2,678	,007	,074
1-5	-31,357	12,530	-2,503	,012	,123
2-5	-1,324	11,011	-,120	,904	1,000

Her satır, 1. ve 2. örneklemin dağılımlarının aynı olduğu yönündeki sıfır hipotezini test etmektedir. Gösterilen anlamlılık düzeyleri iki yönlü testlere dayanmaktadır. Anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

a. Anlamlılık değerleri, çoklu karşılaştırmalar nedeniyle **Bonferroni düzeltmesi** uygulanarak ayarlanmıştır

Tablo 32: İki Aşamalı Kümeleme Yöntemi ile Oluşturulan Beş Küme Arasında hastane yatış sürelerinin İkili Karşılaştırma Analizi Sonuçları

Karşılaştırılan Küme Çifti	Test İstatistiği	Standart Hata	Standartlaştırılmış Test İstatistiği (Z skoru)	p	Adj. Sig. ^a
4-1	27,521	15,321	1,796	,072	,725
4-3	31,184	19,613	1,590	,112	1,000
4-5	-85,111	18,686	-4,555	,000	,000
4-2	89,209	15,190	5,873	,000	,000

1-3	-3,663	19,869	-,184	,854	1,000
1-5	-57,590	18,954	-3,038	,002	,024
1-2	-61,688	15,519	-3,975	,000	,001
3-5	-53,927	22,566	-2,390	,017	,169
3-2	58,025	19,768	2,935	,003	,033
5-2	4,098	18,848	,217	,828	1,000
<i>Her satır, 1. ve 2. örneklemin dağılımlarının aynı olduğu yönündeki sıfır hipotezini test etmektedir. Gösterilen anlamlılık düzeyleri iki yönlü testlere dayanmaktadır. Anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.</i> a. Anlamlılık değerleri, çoklu karşılaştırmalar nedeniyle Bonferroni düzeltmesi uygulanarak ayarlanmıştır					

Tüm bulgular değerlendirildiğinde bu çalışmada elde edilen kümeleme analizi sonucunda oluşan kümelerin fenotipik özelliklerinin özetinde:

Küme 1: Tüm olgularda dispne, taşikardi ve takipneye rağmen radyolojik risk faktörü ve biyobelirteç düzeyleri düşüktür. Hemodinamik olarakta stabil olan ve klasik skorlama yöntemlerine göre olasılığı düşük-orta olan bu grup, semptomatik ancak stabil seyirli hastaları temsil etmekte ve "Semptomatik Stabil PE Fenotipi" olarak tanımlanabilir.

Küme 2: Yaş ortalaması en yüksek olan gruptur ve radyolojik bulguları orta düzeyde olan, D-dimer, sPAP, NT-proBNP ve Troponin T düzeyleri belirgin yüksektir. Malignite ve komorbidite oranı yüksektir. Fakat diğer kümelere göre semptomları az olan bu grup subklinik kardiyak etkilenimin ön planda olduğu orta-yüksek riskli bir fenotiptir. "Subklinik Kardiyak Etkilenimli Yaşlı PE Fenotipi" olarak anlandırılabilir. Submasif PE ve yüksek komorbidite profili olan bu grubun klinik ciddiyeti kardiyak hasardan çok sistemik risklere bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Küme 3: En genç hasta grubudur. Biyobelirteç düzeyleri düşüktür ve ciddi semptomlar nadirdir. Düşük riskli, hafif seyirli ve stabil PE olgularını yansıtmaktadır. "Ayaktan Tedavi Edilebilir PE Fenotipi" olarak değerlendirilebilir.

Küme 4 : Pulmoner arter trombüs radyoloji yoğun olan olan , ancak RV genişleme ve septum düzleşmesi gibi kardiyak bulguları olmayan en düşük sPAP ve NT-proBNP değerlerine sahiptir. Klinik bulguları ve semptomatik PE bulguları sınırlı,

malignite oranı çok yüksek (%39) olan grubu temsil etmektedir. Maligniteye sekonder sessiz PE tablosudur. Tanı çoğu zaman tesadüfen konur. Klinik belirti ve bulguları az olan bu grubu "Maligniteye Bağlı Sessiz PE Fenotipi" olarak değerlendirilmiştir.

Küme 5: Yüksek biyobelirteç düzeyleri ve kötü prognozlu grup olarak ön plana çıkmaktadır. Bu grupta D-dimer, Troponin-T ve CK-MB düzeyleri anlamlı şekilde yüksektir. Hastanede kalış süresi diğer kümelere göre belirgin şekilde uzun ve mortalitenin olduğu tek gruptur. Masif veya yüksek riskli submasif PE ile uyumlu, kardiyak disfonksiyonun ve inflamatuvar yükün baskın olduğu en ağır klinik fenotiptir. "Hemodinamik Olarak İnstabil Yüksek Riskli PE Fenotipi" olarak adlandırılması uygun görülmüştür.

Kümelerin özelliklerine göre oluşturulan özet, Tablo 33' de sunulmuştur.

Tablo 33: Pulmoner Emboli Hastalarında Kümeleme Sonuçlarına Göre Klinik Fenotiplerin Tanımlanması ve Risk Düzeyleri

Küme	Klinik adlandırma	Klinik Fenotip özet	Risk Seviyesi
1	Semptomatik Stabil PE Fenotipi	Genç, semptomatik, stabil	Düşük-Orta risk
2	Subklinik Kardiyak Etkilenimli Yaşlı PE Fenotipi	Yaşlı, biyobelirteç ve komorbidite yüksek	Orta-yüksek risk
3	Ayaktan Tedavi Edilebilir PE Fenotipi	Genç, hafif semptomlu, düşük biyobelirteç	Düşük risk
4	Maligniteye Bağlı Sessiz PE Fenotipi	Malignite ilişkili, sessiz ve sinsi PE	Değişken risk
5	Hemodinamik Olarak İnstabil Yüksek Riskli PE Fenotipi	Masif/submasif PE, hemodinamik instabilite	Yüksek risk

5.TARTIŞMA

PE klinik semptomlardan prognoza kadar değişkenlik gösteren oldukça heterojen bir hastalık tablosu sunar. Bu nedenle geleneksel sınıflandırmaların (örneğin PESI, sPESI, Wells, Geneva) ötesine geçerek, klinik, biyokimyasal ve radyolojik verilerin çok boyutlu analizine dayanan fenotiplendirme yaklaşımları giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Çalışmamızda tanımlanan beş klinik fenotip, mevcut literatürde benzer yöntemlerle elde edilen fenotiplerle hem içerik hem de klinik anlam açısından karşılaştırıldığında önemli benzerlikler ve bazı yönlerden özgünlükler taşımaktadır.

Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif, çok merkezli, gözlemsel kayıt ,CURES (Clinical Utility of Risk-based Endotyping of Syncope in PE) çalışmasında, 2009–2015 yılları arasında akut semptomatik PE tanısı almış 7.438 hasta değerlendirilmiş, senkop semptomu varlığına göre hastalar iki gruba ayrılmıştır. Senkop ile ilişkili dokuz klinik değişken (yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, kardiyovasküler hastalık öyküsü, son cerrahi/travma, malignite, nabız, sistolik kan basıncı, solunum sayısı) kullanılarak başlıca bileşenler analizi (PCA) ve ardından kümeleme analizi uygulanmıştır [109]. Hastaların %10,4'ünde (n = 777) senkop mevcut olup, senkoplu hastalar daha genç, daha yüksek vücut kitle indeksine sahip ve daha çok kadın cinsiyetinde tespit edilmiştir. Bu grupta prekordiyal ağrı, çarpıntı, yüksek D-dimer ve kardiyak biyobelirteçler daha yaygın olup, hemodinamik instabilite senkoplu grupta daha sık görülmesine rağmen, senkop hastane içi mortalite ile ilişkili bulunmamıştır. PCA ve kümeleme analizleri sonucunda senkoplu PE hastaları dört klinik fenotipe ayrılarak; Fenotip A: Genç, altta yatan hastalığı olmayan (unprovoked) bireyler, Fenotip B: Yaşlı, kadın, yüksek BMI ve kardiyovasküler komorbiditeli bireyler, Fenotip C: Yakın zamanda cerrahi/travma geçirmiş veya malignitesi olan hastalar, Fenotip D: Yüksek nabız ve solunum sayısına sahip hastalar; (en kötü prognoza sahip grup) olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak senkop, PE hastalarında daha yüksek hemodinamik instabilite ve trombolitik tedavi oranları ile ilişkili, ancak hastane içi mortaliteyi arttırmadığı, farklı klinik fenotiplerin varlığı, senkopun altında yatan farklı patofizyolojik mekanizmaları işaret ettiği öngörülmektedir, özellikle yüksek nabız ve solunum sayısına sahip olan hastalar daha kötü prognoza

sahip olduğundan daha dikkatli izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda tanımlanan Küme 5, %50 oranında senkop, %97,8 taşikardi, %52,2 hipotansiyon ve %6,5 mortalite ile D fenotipine, klinik olarak büyük ölçüde karşılık gelmektedir.

Ji QY ve arkadaşlarının retrospektif olarak gerçekleştirdiği analizde 551 PE hastası değerlendirilmiş ve bu hasta grubunda benzer klinik özellikleri paylaşan alt fenotiplerin belirlenmesi amaçlanmıştır [110]. Ocak 2012 ile Nisan 2016 arasında toplam 551 PE hastasına ait klinik veriler retrospektif olarak incelenmiş, olası risk faktörlerini, farklı hasta kümelerini ve PE semptomlarının temel bileşenlerini belirlemek amacıyla lojistik regresyon modelleri, sistematik kümeleme yöntemi ve temel bileşen analizi (PCA) kullanılmıştır. Yapılan kümeleme analizi sonucunda beş ayrı klinik fenotip tanımlanmış olup, her bir grubun karakteristik özellikleri ve klinik sonuçları birbirinden anlamlı şekilde farklılık göstermiştir. Bu kümeler arasında özellikle küme 3 hemodinamik instabilite bulgularının (örneğin taşikardi, hipotansiyon, yüksek solunum sayısı) baskın olduğu grup, en yüksek hastane içi mortalite oranına sahip fenotip olarak öne çıkmıştır.

Bu bulgular, Küme 1 de bulunan senkopun PE hastalarında tek başına kötü prognoz göstergesi olmayabileceğini, ancak senkopun eşlik ettiği fizyolojik stres yanıtı ve hemodinamik bozulmanın mortaliteyle daha doğrudan ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu yönüyle çalışma, PE fenotiplerinde klinik değişkenlerin bütüncül olarak değerlendirilmesi gerektiğini ve senkopun altında yatan fizyopatolojik profilin risk sınıflandırmasında dikkate alınmasının önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca çalışmada, Küme 2'de yer alan PE hastalarında tipik klinik semptomların gözlenmemesi dikkat çekicidir. Bu grup, pulmoner embolinin tanı konmadan atlanmasının olası bir açıklaması olabilir. Semptomların yokluğu, embolinin henüz pulmoner vasküler sisteme ulaşmamış olmasına veya alt ekstremitelerde derin ven trombozu sonrası antikoagülan tedavinin erken başlanmış olmasına bağlı olabilir. Ayrıca, maligniteye sahip hastalar ve postpartum dönemde PE gelişen bireyler de genellikle silik semptomlarla seyrettiklerinden bu kümede yer alabilirler. Bu yönüyle çalışmamızda tanımlanan Küme 4, malignite ile ilişkili sessiz PE olgularıyla benzerlik göstermektedir. Özellikle malignite tanısı olan bireylerde PE riskinin yüksek

olduğu, bu hastaların sıklıkla asemptomatik seyredebildiği unutulmamalıdır. Buna ek olarak, PE tanısı almış ancak bilinen herhangi bir risk faktörü saptanamayan hastalarda, altta yatan malignite açısından değerlendirme yapılmasının tanısal açıdan fayda sağlayacağı sonucuna ulaşılmaktadır. Çalışmamızda yer alan bulgular birlikte değerlendirildiğinde, Liu ve ark.'nın çalışması senkopun PE'de heterojen klinik sunumlara yol açabileceğini ve özellikle yüksek riskli fenotipleri önceden tanımlamanın hasta yönetimini doğrudan etkileyebileceğini vurgulamaktadır. Bu durum, risk sınıflama stratejilerinin yalnızca klinik skorlama sistemleriyle değil, aynı zamanda veri temelli fenotipleme yaklaşımlarıyla da desteklenmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Çalışmamızın sonuçları, Maria A. de Winter ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen, latent sınıf analiz (LCA) yöntemi ile benzer şekilde VTE (venöz tromboembolizm) olgularında klinik fenotipleri sınıflandırmayı amaçlayan çalışmanın bulgularıyla ile de birçok açıdan örtüşmektedir [111]. Maria A. de Winter ve arkadaşları geleneksel olarak venöz tromboembolizm (VTE) olguları, olay sırasında provoke edici faktörlerin varlığına göre sınıflandırıldığını, ancak bu yaklaşımın, hastalığın klinik heterojenitesini ve prognoz farklarını yeterince yansıtmayabileceğini öngörerek kanser dışı VTE hastalarında latent sınıf analizi (LCA) ile yeni klinik fenotipik kümeleri tanımlayarak ve bu kümelerin antikoagülan tedavi süresi, rekürrens, kanama ve mortalite gibi klinik sonuçlarla ilişkisini incelemişlerdir. Çalışmaları iki büyük kohorttan oluşmaktadır: PREFER in VTE: 3062 hastalık gözlemsel bir kayıt ve Hokusai-VTE: 6593 hastalık randomize kontrollü bir çalışmasını kullanarak aktif kanseri olmayan erişkin VTE hastalarının verileri kullanılmıştır. LCA yöntemiyle 18 klinik değişken kullanılarak kümeler oluşturulup, bulgular, dışsal doğrulama amacıyla ikinci veri setinde test edilmiştir. Söz konusu çalışmada da, hasta popülasyonu içinde beş farklı fenotipik küme tanımlanmıştır: genç erkek kümesi, genç kadın kümesi, yaşlı bireyler kümesi, komorbiditeli bireyler kümesi ve VTE öyküsü bulunan bireyler kümesi. Bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da yaş, cinsiyet, komorbidite durumu ve önceki tromboembolik olaylar gibi faktörlerin kümelerin oluşumunda belirleyici olduğu görülmektedir. Çalışmamızla benzer olarak, her iki çalışmada da veri odaklı sınıflandırma yöntemlerinin klasik “provokatif – non-provokatif” ayırımına göre klinik karar vermede daha rafine ve

kişiselleştirilmiş bir yaklaşım sunduğu öne sürülmektedir. Özellikle de tanımlanan “komorbidite kümesi”, çalışmamızdaki yüksek semptom yükü ve hemodinamik instabilite ile karakterize edilen 5. küme ile büyük ölçüde örtüşmektedir. Her iki çalışmada da bu küme, en yüksek mortalite ve komplikasyon riski taşıyan grubu temsil etmektedir. Ayrıca, genç kadın kümesi (östrojen ilişkili VTE) her iki analizde de düşük rekürrens ve düşük mortalite riski ile tanımlanmıştır.

Ancak, çalışmamızla de Winter ve arkadaşlarının çalışması arasında bazı önemli metodolojik ve içeriksel farklılıklar da mevcuttur. Öncelikle, bizim çalışmamız yalnızca PE tanısı almış hastalara odaklanırken, de Winter’in çalışması PE ve/veya DVT olgularını kapsamaktadır. Bu durum, kümeler arası dağılımın ve klinik profillerin çeşitliliğini etkilemiş olabilir. Ayrıca, de Winter ve arkadaşları modellemelerinde trombofili, östrojen kullanımı ve antiplatelet tedavi gibi daha ayrıntılı klinik değişkenleri değerlendirmiştir. Buna karşılık bizim çalışmamızda daha çok semptomlar, vital bulgular, tanı anındaki laboratuvar bulguları ve radyolojik parametreler üzerine odaklanılmıştır. Bu nedenle, çalışmamızda elde edilen kümelerin ayırım gücü daha çok akut klinik tabloya dayalıdır.

Robles ve arkadaşlarının 2023 yılında yayımladıkları çalışmada, akut PE hastalarında klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularına dayalı olarak dört ayrı fenotip tanımlanmıştır [112]. Bu fenotipler, prognoz ve klinik sunum açısından önemli ölçüde farklılık göstermekte ve hasta yönetiminde risk bazlı ayrımlara olanak tanımaktadır. 537 akut PE hastasının retrospektif verisi değerlendirilip 20 değişkene dayalı iki aşamalı kümeleme analizi kullanılarak sonlanım ölçütleri hastane içi ve 30 günlük mortalite oranları olarak belirlenmiştir. Çalışma sonuçlarında Endotip 1: En yaşlı grup (ortalama yaş 80), belirgin kardiyak komorbiditeleri olan düşük tansiyon, yüksek troponin düzeyi, sağ ventrikül disfonksiyonu ile en yüksek mortalite oranı (%26,5) sahip küme. Endotip 2: Genç yaş, düşük komorbidite, stabil vital bulgular, düşük biyobelirteç düzeyleri, hafif radyolojik bulgular ile en düşük mortalite (%0,6) si olan küme. Endotip 3: Orta yaşlı, hafif-orta komorbiditesi olan, belirgin sağ ventrikül dilatasyonu (RV/LV >1), yüksek troponin ve NT-proBNP olmasına rağmen klinik olarak stabil ve mortalite %4,8 olan küme. Endotip 4: Solunum sıkıntısı ön planda olan taşikardi, hipoksemi, artmış solunum sayısı, bilateral trombüs, yüksek inflamasyon

belirteçleri ve yüksek mortalite (%17,2) olan küme olarak belirlenmiştir. Endotip 1, PE tanısı almış yaşlı ve komorbiditesi yüksek bireyleri içeren, en büyük hasta grubunu oluşturmuş ve aynı zamanda en kötü prognoza sahip alt grup olarak belirlenmiş, bu grupta kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) en sık görülen komorbidite olarak öne çıkmış, artmış kardiyak biyobelirteç düzeyleri dikkat çekmektedir. Yazarlar bu fenotipi, özellikle yaşlı bireylerde PE riskinin ve mortalitesinin arttığını bildiren önceki çalışmalarla uyumlu şekilde tanımlamıştır. Bu bağlamda, çalışmamızda tanımlanan Küme 5'in hemodinamik instabilite, klinik olarak yüksek riskli PE bulguları ve NT-proBNP düzeylerinin diğer kümelere kıyasla belirgin şekilde yüksek olması, Endotip 1 ile yüksek oranda örtüştüğünü göstermektedir. Endotip 2 ise en iyi prognoza sahip hasta grubunu temsil etmektedir. Bu hastalarda komorbidite yükünün düşük olduğu, vital bulguların stabil seyrettiği ve biyobelirteç düzeylerinin sınırlı yükseldiği rapor edilmiştir. Bu açıdan değerlendirildiğinde, çalışmamızdaki Küme 1 (semptomatik stabil PE) ve Küme 3 (düşük riskli PE, ayaktan tedavi ve takip planlanabilecek hasta grubu), benzer klinik özellikler sergilemektedir. Her iki kümede de düşük komorbidite varlığı ve stabil klinik seyir dikkat çekmekte olup, bu yönleriyle Endotip 2 ile benzer prognoza sahip gruplar olarak değerlendirilebilir.

Ikeda ve arkadaşlarının, 2024 yılında gerçekleştirdiği çalışmada, provoke edilmemiş PE hastalarında latent sınıf analizi (LCA) yöntemiyle üç farklı fenotip tanımlanmıştır [113]. Bu fenotipler, hasta popülasyonunun yaş, komorbidite yükü ve klinik sonuçları açısından heterojenliğini ortaya koymuştur. Çalışmamız ile Ikeda ve ark.'nın çalışması arasında benzer şekilde, klinik alt gruplar arasında anlamlı farkların olduğu ve bu grupların hasta yönetimine etkili biçimde entegre edilebileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki Küme 1, semptomatik ancak hemodinamik olarak stabil hastalardan oluşmakta ve bu grubun erken taburculuk açısından uygun olduğu düşünülmektedir. Bu özellikleriyle, Ikeda ve ark.'nın tanımladığı Fenotip I grubu ile yüksek oranda benzerlik göstermektedir. Söz konusu sınıf, genç yaş, düşük komorbidite, düşük kanama riski ve iyi prognoz ile karakterize edilmiştir.

Küme 2, yaşlı bireyleri ve subklinik kardiyak etkilenim bulguları taşıyan hastaları içermektedir. Bu grup, Ikeda'nın tanımladığı Fenotip II ile paralellik göstermektedir. Her iki grup da hemodinamik olarak stabil seyretmekle birlikte, yaş ve eşlik eden hastalıklar nedeniyle daha dikkatli izlem gerektiren heterojen bir profili temsil etmektedir.

Çalışmamızda yer alan Küme 3, düşük riskli, stabil hastaları içermekte ve bu yönüyle ayaktan tedavi ve takip için uygun bir hasta grubu olarak değerlendirilmektedir. Bu küme, Ikeda'nın çalışmasındaki düşük komorbiditeli hasta alt grubuyla örtüşmekle birlikte, çalışmamızda bu grubun “ayaktan yönetilebilir” bir profil olarak daha net biçimde ayrıldığı görülmektedir. Bu durum, fenotiplemenin klinik karar süreçlerinde taşıdığı değeri bir kez daha vurgulamaktadır.

Malignite oranı %39,2 olan ve çoğunlukla tesadüfen tanı alan Küme 4, ileri yaş ve eşlik eden hastalıkların ön planda olduğu Ikeda Fenotip III ile kısmen benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte, çalışmamızdaki Küme 4'te malignite ilişkili sessiz PE olguları öne çıkmakta ve bu grup standart risk sınıflama sistemleriyle yakalanamayabilecek özgün bir fenotipi temsil etmektedir. Ikeda ve ark.'nın çalışmasında bu tür malignite ilişkili sessiz PE'lere doğrudan karşılık gelen bir sınıf bulunmamaktadır. Bu durum, maligniteye bağlı PE olgularının ayrı bir fenotip olarak değerlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Son olarak, çalışmamızda tanımlanan Küme 5, hemodinamik olarak instabil, yoğun bakım gereksinimi olan ve mortalite oranı yüksek hasta grubunu temsil etmektedir. Bu grup, Ikeda'nın analizinde açıkça tanımlanmamıştır. Bunun nedeni, Ikeda ve ark.'nın çalışmasının stabil ve unprovoked PE hastalarıyla sınırlı olmasıdır. Bu yönüyle çalışmamız, daha geniş klinik spektrumu kapsamakta ve risk sınıflamasında daha belirgin ayrımlar sunmaktadır.

Tüm bu farklılıklara rağmen, her iki çalışma da hasta kümelerinin klinik yönetime etkili biçimde entegre edilmesi gerektiği konusunda ortak bir görüşü paylaşmaktadır. Klinik fenotipleme yaklaşımı, antikoagülasyon süresinin belirlenmesi, taburculuk zamanlaması ve yoğun bakım ihtiyacının öngörülmesi gibi

kararlarda daha bireyselleştirilmiş bir yönetim stratejisinin benimsenmesine olanak sağlamaktadır.

Bulgularımız ayrıca, orta-yüksek risk PE hastalarında fenotiplendirme yoluyla erken hemodinamik bozulma riskinin belirlenmesine yönelik yakın tarihli bir çalışmayla da örtüşmektedir. Zuin ve arkadaşları İtalyan Pulmoner Emboli Kayıt Sistemi (IPER) verilerini kullanarak, 420 orta-yüksek risk PE hastasında hiyerarşik kümeleme analizi uygulamış ve 48 saat içinde hemodinamik bozulma riski açısından anlamlı farklar gösteren üç ayrı fenotip tanımlamıştır [114].

Tanımlanan Küme 1, Sistolik kan basıncı 90–110 mmHg, 24 saat içinde başlayan dispne ve EKG'de sağ ventrikül strain bulguları ile karakterize edilmiştir ve bu grup hastaların %14,6'sında erken hemodinamik bozulma gelişmiştir. Bu fenotipin, çalışmamızda tanımlanan Küme 5 ile benzer şekilde hemodinamik instabilite ve yüksek mortalite riski taşıdığı görülmektedir. Zuin ve ark., bu gruptaki hastaların yarısının 12 saat içinde klinik bozulma yaşadığını rapor ederek, erken müdahale ihtiyacının altını çizmişlerdir.

Küme 2, genç yaş (<65), erkek cinsiyet ve plevral ağrı ile tanımlanırken; Küme 3, ileri yaş, kadın cinsiyet ve göğüs ağrısı ile karakterize edilmiştir. Bu iki küme daha düşük oranda hemodinamik bozulma riski taşımakta olup (%7,5 ve %4,5), çalışmamızdaki Küme 3 (düşük riskli, ayaktan izlenebilecek PE grubu) ile paralellik göstermektedir.

Zuin ve arkadaşlarının çalışması, yalnızca geleneksel skorlamalara (ör. ESC risk sınıflaması) dayanan yaklaşımların klinik heterojeniteyi yeterince yansıtamayabileceğini vurgulamakta; bunun yerine, makine öğrenmesi tabanlı fenotiplendirmenin, daha hassas risk sınıflaması ve bireyselleştirilmiş hasta yönetimi için kullanılabileceğini önermektedir. Bu yönüyle, çalışmamızda tanımlanan veriye dayalı fenotiplerin klinik karar süreçlerinde yol gösterici olabileceği ve ileri düzey algoritmalarla desteklenebileceği sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇ

Bu çalışma, PE hastalarında veri odaklı fenotiplendirme yöntemleriyle klinik alt grupların belirlenmesinin, hastalığın heterojen doğasını daha iyi anlamamıza ve klinik yönetimde daha kişiselleştirilmiş yaklaşımlar geliştirmemize olanak tanıyabileceğini göstermektedir. Tanımlanan beş farklı fenotip, sadece klinik semptomlar değil, aynı zamanda hemodinamik bulgular, komorbiditeler ve biyobelirteç düzeyleri açısından da belirgin şekilde ayrılmış ve her bir kümenin prognozla olan ilişkisi ortaya konmuştur.

Bu çalışmayla birlikte bazı hasta gruplarının (örneğin malignite ile ilişkili sessiz PE olguları, genç ve stabil ayaktan izlenebilecek hastalar veya subklinik kardiyak etkilenimi olan yaşlı bireyler) klasik risk sınıflama sistemleriyle yeterince tanımlanamadığı ve bu hastaların veri odaklı yaklaşımlarla daha doğru şekilde sınıflandırılabilmesi gösterilmiştir. Bu durum, fenotiplendirmenin sadece prognoz tayininde değil, aynı zamanda tanısal hassasiyetin artırılmasında ve tedavi planlamasında da etkin bir araç olabileceğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamız PE hastalarında çok boyutlu klinik veriler üzerinden yapılan kümeleme analizlerinin, hasta popülasyonunun heterojenliğini yansıtmada etkili olduğunu ve elde edilen fenotiplerin klinik karar süreçlerine entegre edilmesiyle hasta yönetiminin bireyselleştirilebileceğini göstermektedir. Özellikle yüksek riskli kümelerin erken tanımlanması, morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından kritik öneme sahiptir. Gelecekte daha büyük ve çok merkezli kohortlarda yapılacak ileri düzey makine öğrenmesi tabanlı analizlerle bu fenotiplerin doğrulanması ve klinik pratikte uygulanabilirliğinin artırılması, pulmoner emboli yönetiminde yeni bir dönemin kapısını aralayabilir.

7. KAYNAKÇA

1. White, R.H., The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003. **107**(23 Suppl 1): p. I4–8.
2. Konstantinides, S.V., 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): p. 543–603.
3. Franco, R.F. and P.H. Reitsma, Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet*, 2001. **109**(4): p. 369–84.
4. Fernandes, T.M. and P.F. Fedullo, Pulmonary Thromboembolic Disease, in *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 6e, M.A. Grippi, et al., Editors. 2023, McGraw-Hill Education: New York, NY.
5. Horlander, K.T., D.M. Mannino, and K.V. Leeper, Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med*, 2003. **163**(14): p. 1711–7.
6. Arseven O, B.Z., Çöplü L, Erol S., Topçu F., Sevinç C., Uzun O., Yıldızeli B., Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Derneği, 2021.
7. in The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. 2008: Rockville (MD).
8. Blom, J.W., et al., Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*, 2005. **293**(6): p. 715–22.
9. Lutsey, P.L. and N.A. Zakai, Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*, 2023. **20**(4): p. 248–262.
10. Raskob, G.E., et al., Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014. **34**(11): p. 2363–71.
11. Kempny, A., et al., Incidence, mortality and bleeding rates associated with pulmonary embolism in England between 1997 and 2015. *Int J Cardiol*, 2019. **277**: p. 229–234.
12. Hwang, H.G., et al., Incidence and Risk Factors of Recurrent Venous Thromboembolism after Pulmonary Embolism. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2019. **82**(4): p. 341–347.
13. Tormene, D., et al., Gender and the risk of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*, 2011. **37**(3): p. 193–8.
14. Sorensen, H.T., et al., Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*, 2011. **9**(2): p. 320–4.
15. Lehnert, P., et al., Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality. *Thromb Haemost*, 2018. **118**(3): p. 539–546.
16. Keller, K., et al., Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*, 2020. **41**(4): p. 522–529.
17. Jimenez, D., et al., Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2016. **67**(2): p. 162–170.
18. Nieto, J.A., et al., Thirty-day outcomes in patients with acute pulmonary embolism who discontinued anticoagulant therapy before 90 days. *Am Heart J*, 2018. **206**: p. 1–10.

19. Barco, S., et al., Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *Eur Heart J*, 2020. **41**(4): p. 509–518.
20. Meyer, G., et al., Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2014. **370**(15): p. 1402–11.
21. Jimenez, D., et al., Epidemiology, patterns of care and mortality for patients with hemodynamically unstable acute symptomatic pulmonary embolism. *Int J Cardiol*, 2018. **269**: p. 327–333.
22. Dickson, B.C., Venous Thrombosis: On the History of Virchow's Triad. *University of Toronto Medical Journal*, 2004. **81**: p. 166–171.
23. Nijkeuter, M., et al., The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: Clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. *Chest*, 2007. **131**(2): p. 517–23.
24. Uresandi, F., et al., [Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism]. *Arch Bronconeumol*, 2004. **40**(12): p. 580–94.
25. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development, G., British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*, 2003. **58**(6): p. 470–83.
26. Prins, M.H., et al., Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv*, 2018. **2**(7): p. 788–796.
27. Khan, F., 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**: p. l4363.
28. Kearon, C., et al., Long-term risk of recurrence in patients with a first unprovoked venous thromboembolism managed according to d-dimer results; A cohort study. *J Thromb Haemost*, 2019. **17**(7): p. 1144–1152.
29. van der Wall, S.J., et al., Fatal recurrent VTE after anticoagulant treatment for unprovoked VTE: a systematic review. *Eur Respir Rev*, 2018. **27**(150).
30. Yamashita, Y., et al., The association of recurrence and bleeding events with mortality after venous thromboembolism: From the COMMAND VTE Registry. *Int J Cardiol*, 2019. **292**: p. 198–204.
31. Stein, P.D., et al., Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*, 1991. **100**(3): p. 598–603.
32. Heit, J.A., F.A. Spencer, and R.H. White, The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*, 2016. **41**(1): p. 3–14.
33. Mabrouk, B., et al., [Pulmonary thromboembolism: incidence, physiopathology, diagnosis and treatment]. *Tunis Med*, 2014. **92**(7): p. 435–47.
34. Prandoni, P., et al., Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients Hospitalized for Syncope. *N Engl J Med*, 2016. **375**(16): p. 1524–1531.
35. Nakos, G., E.I. Kitsiouli, and M.E. Lekka, Bronchoalveolar lavage alterations in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. **158**(5 Pt 1): p. 1504–10.

36. Smulders, Y.M., Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res*, 2000. **48**(1): p. 23–33.
37. McIntyre, K.M. and A.A. Sasahara, The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol*, 1971. **28**(3): p. 288–94.
38. Thompson BT, K.C., Overview of acute pulmonary embolism in adults uptodate, 2020.
39. Benotti, J.R. and J.E. Dalen, The natural history of pulmonary embolism. *Clin Chest Med*, 1984. **5**(3): p. 403–10.
40. Kearon, C., et al., A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 1999. **340**(12): p. 901–7.
41. Geerts, W.H., et al., Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004. **126**(3 Suppl): p. 338S–400S.
42. Campbell, I.A., et al., Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ*, 2007. **334**(7595): p. 674.
43. Jandik, J., et al., Bronchial arteries in experimental pulmonary infarction: angiographic and morphometric study. *Cardiovasc Res*, 1993. **27**(6): p. 1076–83.
44. Douma, R.A., P.W. Kamphuisen, and H.R. Buller, Acute pulmonary embolism. Part 1: epidemiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol*, 2010. **7**(10): p. 585–96.
45. Rali, P., V. Gandhi, and K. Malik, Pulmonary Embolism. *Crit Care Nurs Q*, 2016. **39**(2): p. 131–8.
46. Goldhaber, S.Z., L. Visani, and M. De Rosa, Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*, 1999. **353**(9162): p. 1386–9.
47. van Belle, A., et al., Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*, 2006. **295**(2): p. 172–9.
48. Kearon, C., et al., Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2016. **149**(2): p. 315–352.
49. Zondag, W., et al., Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J*, 2013. **42**(1): p. 134–44.
50. Agnelli, G., et al., Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013. **369**(9): p. 799–808.
51. Investigators, E.-P., et al., Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2012. **366**(14): p. 1287–97.
52. Robertson, L. and L.E. Jones, Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **2**(2): p. CD001100.
53. A, Ş., Pulmoner Vasküler Hastalıklar. In: *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği Tüsad Eğitim Kitapları Serisi*, ed. B.E. Mırıcı A, Mutlu P. 2019.

54. Gjonbrataj, E., et al., Risk factors associated with provoked pulmonary embolism. *Korean J Intern Med*, 2017. **32**(1): p. 95–101.
55. Oguzulgen, I.K., et al., The role of plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism, factor-V-Leiden, and prothrombin-20210 mutations in pulmonary thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2009. **15**(1): p. 73–7.
56. Adıgüzel C., A.C., Beyan C., Kaya E., Karadoğan İ., Töbü M., Sönmez M., Özcan M., Yılmaz M., Ertop Ş., Edinsel Kanama Bozuklukları Ve Kalıtsal Trombofili. 2011.
57. Okumus, G., et al., Hereditary thrombophilic risk factors and venous thromboembolism in Istanbul, Turkey: the role in different clinical manifestations of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2008. **14**(2): p. 168–73.
58. Bass, A.R., et al., Clinical Decision Rules for Pulmonary Embolism in Hospitalized Patients: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Thromb Haemost*, 2017. **117**(11): p. 2176–2185.
59. Le Gal, G., et al., Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*, 2006. **144**(3): p. 165–71.
60. Howard, L., Acute pulmonary embolism. *Clin Med (Lond)*, 2019. **19**(3): p. 243–247.
61. Elliott, C.G., et al., Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest*, 2000. **118**(1): p. 33–8.
62. Pollack, C.V., 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): p. 700–6.
63. Duplyakov, D., et al., Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015. **4**(4): p. 353–8.
64. Geibel, A., et al., Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*, 2005. **25**(5): p. 843–8.
65. Miniati, M., et al., Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. **159**(3): p. 864–71.
66. Shopp, J.D., et al., Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med*, 2015. **22**(10): p. 1127–37.
67. Kelly, J., et al., Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med*, 2002. **162**(7): p. 747–56.
68. Kruip, M.J., et al., Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med*, 2003. **138**(12): p. 941–51.
69. Brown, M.D., et al., The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*, 2002. **40**(2): p. 133–44.

70. Mayo, J.R., et al., Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology*, 1997. **205**(2): p. 447–52.
71. Trowbridge, R.L., et al., The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med*, 2004. **116**(2): p. 84–90.
72. Stein, P.D., et al., Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2006. **354**(22): p. 2317–27.
73. Merten, G.J., et al., Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004. **291**(19): p. 2328–34.
74. Investigators, P., Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*, 1990. **263**(20): p. 2753–9.
75. Miniati, M., et al., Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. **154**(5): p. 1387–93.
76. Hutchinson, B.D., et al., Overdiagnosis of Pulmonary Embolism by Pulmonary CT Angiography. *AJR Am J Roentgenol*, 2015. **205**(2): p. 271–7.
77. Reid, J.H., et al., 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): p. 505–21.
78. Perisinakis, K., et al., Perfusion scintigraphy versus 256-slice CT angiography in pregnant patients suspected of pulmonary embolism: comparison of radiation risks. *J Nucl Med*, 2014. **55**(8): p. 1273–80.
79. Girard, P., 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): p. 1033–7.
80. Kistner, R.L., et al., Incidence of pulmonary embolism in the course of thrombophlebitis of the lower extremities. *Am J Surg*, 1972. **124**(2): p. 169–76.
81. Moser, K.M. and J.R. LeMoine, Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med*, 1981. **94**(4 pt 1): p. 439–44.
82. Weinmann, E.E. and E.W. Salzman, Deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*, 1994. **331**(24): p. 1630–41.
83. van Langevelde, K., et al., Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologica*, 2013. **98**(2): p. 309–15.
84. Goodacre, S., et al., Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging*, 2005. **5**: p. 6.
85. Perrier, A. and H. Bounameaux, Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med*, 1998. **128**(3): p. 243; author reply 244–5.
86. Righini, M., 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): p. 1343–52.

87. Rademaker, J., et al., Combined CT pulmonary angiography and venography for diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis: radiation dose. *J Thorac Imaging*, 2001. **16**(4): p. 297–9.
88. Roy, P.M., et al., Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ*, 2005. **331**(7511): p. 259.
89. Fremont, B., et al., 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): p. 358–62.
90. Dresden, S., et al., Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*, 2014. **63**(1): p. 16–24.
91. Stein, P.D., J.W. Henry, and A. Gottschalk, 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): p. 689–91.
92. Fields, J.M., et al., Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*, 2017. **30**(7): p. 714–723 e4.
93. van Beek, E.J., et al., Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Radiol*, 1996. **6**(4): p. 415–9.
94. Revel, M.P., et al., Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost*, 2012. **10**(5): p. 743–50.
95. Stein, P.D., et al., Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*, 2010. **152**(7): p. 434–43, W142–3.
96. Pontana, F., et al., Lung perfusion with dual-energy multidetector-row CT (MDCT): feasibility for the evaluation of acute pulmonary embolism in 117 consecutive patients. *Acad Radiol*, 2008. **15**(12): p. 1494–504.
97. Elster, A.D., Introduction to Dual-Energy Computed Tomography. *J Comput Assist Tomogr*, 2018. **42**(6): p. 823.
98. Nazerian, P., et al., Accuracy of point-of-care multiorgan ultrasonography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest*, 2014. **145**(5): p. 950–957.
99. Fengler, B.T. and W.J. Brady, Fibrinolytic therapy in pulmonary embolism: an evidence-based treatment algorithm. *Am J Emerg Med*, 2009. **27**(1): p. 84–95.
100. Henzler, T., et al., Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J*, 2012. **39**(4): p. 919–26.
101. Klok, F.A., I.C. Mos, and M.V. Huisman, Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. **178**(4): p. 425–30.
102. Vanni, S., et al., Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. *Intern Emerg Med*, 2017. **12**(5): p. 657–665.

103. Kostrubiec, M., et al., The Prognostic Value of Renal Function in Acute Pulmonary Embolism-A Multi-Centre Cohort Study. *Thromb Haemost*, 2019. **119**(1): p. 140–148.
104. Kostrubiec, M., et al., Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart*, 2012. **98**(16): p. 1221–8.
105. Zhou, X.Y., H.L. Chen, and S.S. Ni, Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2017. **227**: p. 251–256.
106. Machanahalli Balakrishna, A., et al., Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: A Review of Contemporary Diagnosis, Risk Stratification and Management. *Medicina (Kaunas)*, 2022. **58**(9).
107. Leidi, A., et al., Risk Stratification in Patients with Acute Pulmonary Embolism: Current Evidence and Perspectives. *J Clin Med*, 2022. **11**(9).
108. Trujillo-Santos, J., et al., Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute non-massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2013. **11**(10): p. 1823–32.
109. Zhang S, L.L., Zhao L., , Risk-based endotyping of syncope in acute pulmonary embolism: the CURES study. *CHEST*, 2021. **160**(3).
110. Ji, Q.Y., et al., Clinical symptoms and related risk factors in pulmonary embolism patients and cluster analysis based on these symptoms. *Sci Rep*, 2017. **7**(1): p. 14887.
111. de Winter, M.A., et al., Redefining clinical venous thromboembolism phenotypes: a novel approach using latent class analysis. *J Thromb Haemost*, 2023. **21**(3): p. 573–585.
112. Pallares Robles, A., et al., Unsupervised clustering of venous thromboembolism patients by clinical features at presentation identifies novel endotypes that improve prognostic stratification. *Thromb Res*, 2023. **227**: p. 71–81.
113. Ikeda, S., et al., Subclass phenotypes in patients with unprovoked venous thromboembolisms using a latent class analysis. *Thromb Res*, 2024. **238**: p. 27–36.
114. Zuin, M., et al., Clinical phenotypes and risk of early hemodynamic deterioration in intermediate-high-risk patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Res*, 2025. **252**: p. 109380.