



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



PULMONER TROMBOEMBOLİ HASTALARINDA
PULMONER ARTERİYEL OBSTRÜKSİYON İNDEKS ORANI
İLE MONOSİT/HDL ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİ VE BU
PARAMETRELERİN KISA DÖNEM PROGNOZ
ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Fethullah KÜÇÜKKALEM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Aysel ERDOĞAN

ERZİNCAN
2022

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PULMONER TROMBOEMBOLİ HASTALARINDA
PULMONER ARTERİYEL OBSTRÜKSİYON İNDEKS ORANI
İLE MONOSİT/HDL ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİ VE BU
PARAMETRELERİN KISA DÖNEM PROGNOZ
ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Fethullah KÜÇÜKKALEM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Aysel ERDOĞAN

ERZİNCAN
2022

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

"Pulmoner Tromboemboli Hastalarında Pulmoner Arteriyel Obstrüksiyon İndeks Oranı ile Monosit/HDL Oranı Arasındaki İlişki ve Bu Parametrelerin Kısa Dönem Prognoz Üzerindeki Etkisi" isimli çalışma Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun "21.02.2022" tarih "15" sayılı oturumunun "15/1" sayılı kararı ile Dr. Öğr. Üyesi Aysel Erdoğan denetiminde, Arş. Gör. Fethullah KÜÇÜKKALEM tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüştür.

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Pulmoner Tromboemboli Hastalarında Pulmoner Arteriyel Obstrüksiyon İndeks Oranı ile Monosit/HDL Oranı Arasındaki İlişki ve Bu Parametrelerin Kısa Dönem Prognoz Üzerindeki Etkisi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımca yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan çalışma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Adı Soyadı: Arş. Gör. Fethullah KÜÇÜKKALEM

Tarih:

İmza:

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, hem mesleki hem sosyal açıdan her daim bana destek olan ve tezimin her aşamasında bana yol gösteren, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Aysel Erdoğan' a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan saygı değer hocalarım Doç. Dr. Edhem Ünver'e, Dr. Öğr. Üyesi Hasan Ölmez' e, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Tosun' a, Uzm. Dr. Ömer Faruk Demir' e, Uzm. Dr. Gönül Seven Yalçın' a, Uzm. Dr. Mehmet Doğan' a, Uzm. Dr. Fatih Özdemir' e ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez hazırlık aşamasında desteklerini esirgemeyen Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Serhat Hayme' ye ,

Her zaman yanımda olan, iyi bir hekim olabilmem için fedakârlıklarını asla esirgemeyen sevgili anneme, babama ve kardeşlerime,

Hayatımın her anında olduğu gibi uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca her türlü fedakârlık ve sabrı gösteren, bu süreçte ihtiyacım olan çalışma ortamını bana sağlayarak desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Canan'a ve hayatımıza kattığı renkle bize güç veren, gönül neşemiz, evlatlarımız Ali Emre ve Betül Reyhan' a,

Sonsuz sevgilerimle teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Fethullah KÜÇÜKKALEM

İÇİNDEKİLER

TEZ BEYANI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	X
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XI
ÖZET.....	XII
ABSTRACT.....	XIV
1. GİRİŞ-AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. PULMONER TROMBOEMBOLİ.....	4
2.1.1. PULMONER TROMBOEMBOLİ TANIM.....	4
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ.....	5
2.1.4. FİZYOPATOLOJİ	8
2.1.4.1. Normal Hemostazis ve Venöz Trombüs Oluşumu.....	8
2.1.4.2. Pulmoner Trombembolide Akciğerde ve Kardiyovasküler Sistemde Gelişen Fizyopatolojik Değişiklikler.....	9
2.1.5. TANISAL DEĞERLENDİRME	11
2.1.5.1 KLİNİK.....	11
2.1.5.1.1 Klinik Olasılık Skorlamaları.....	13
2.1.5.2. LABORATUVAR	15
2.1.5.2.1. D-dimer.....	15
2.1.5.2.2. Arter kan gazı.....	16

2.1.5.2.3. Kardiyak troponinler	16
2.1.5.2.4. Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP)	16
2.1.5.2.5. Natriüretik peptidler	17
2.1.5.2.6. Diğer biyobelirteçler	17
2.1.5.2.7. Monosit, Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve Monosit/HDL Oranı (MHR).....	18
2.1.5.3. ELEKTROKARDİYOĞRAFI VE EKOKARDİYOĞRAFI.....	18
2.1.5.3.1. Elektrokardiyografi.....	18
2.1.5.3.2. Ekokardiyografi.....	19
2.1.5.4. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	20
2.1.5.4.1. Akciğer Grafisi.....	20
2.1.5.4.2. Akciğer Sintigrafisi.....	20
2.1.5.4.3. Bilgisayarlı Tomografik Pulmoner Anjiyografi (BTPA).....	21
2.1.5.4.4. Pulmoner Anjiyografi.....	23
2.1.5.4.5. Manyetik Rezonans Anjiyografi.....	23
2.1.5.4.6. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi.....	23
2.1.5.4.7. Konvansiyonel Venografi.....	24
2.1.5.5. TANIYA YÖNELİK DEĞERLENDİRME ALGORİTMA.....	25
2.1.5.6. TEDAVİ.....	26
2.1.5.6.1. Hemodinamik ve Solunumsal Destek Tedavisi.....	26
2.1.5.6.2. Reperfüzyon ve Trombolitik tedavi.....	27
2.1.5.6.3. Antikoagülan Tedavi.....	28
2.1.5.6.3.1. Standart Heparin.....	28
2.1.5.6.3.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (DMAH).....	29
2.1.5.6.3.3. Fondaparinux.....	30
2.1.5.6.3.4. K Vitamini Antagonistleri.....	30

2.1.5.6.3.5. Yeni Kuşak Oral Antikoagülanlar(YOAK).....	31
2.1.5.7. PROGNOTİK DEĞERLENDİRME.....	31
3. MATERYAL VE METOT.....	34
3.1. Çalışmanın Materyali.....	34
3.2. Çalışmanın Tasarımı ve Yöntemi.....	34
3.3. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
7. KAYNAKÇA.....	53

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

$\bar{X}$	: Ortalama
$\pm$	: Artı eksi simgesi

Kısaltmalar

AF	: Atrial Fibrilasyon
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTPA	: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiografi
CPD	: Kardiyo-pulmoner hastalık
CRP	: C-reaktif protein
CVC	: Santral ven katateri
DM	: Diabetes Mellitus
DVT	: Derin Ven Trombozu
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
HCT	: Hematokrit
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HGB	: Hemoglobin
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
Kr. AC. Hast.	: Kronik Akciğer Hastalığı
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LMR	: Lenfosit/Monosit Oranı
LMWH	: Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin
LV	: Sol Ventrikül
MCH	: Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi

MHR	: Monosit/HDL Oranı
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
MPV/P	: Ortalama Trombosit Hacmi/Trombosit Sayısı Oranı
NLR	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
PAP	: Pulmoner Arter Basıncı
PAOI	: Pulmoner Arteriyel Obstrüksiyon İndeksi
PAOI/O	: Pulmoner Arteriyel Obstrüksiyon İndeks Oranı
PASB	: Pulmoner Arteriyel Sistolik Basıncı
PCT	: Platokrit
PDW	: Trombosit Dağılım Genişliği
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
PESI	: Pulmoner Tromboemboli Şiddet İndeksi
PLT	: Trombosit Sayısı
RDW	: Ortalama Eritrosit Dağılım Genişliği
RV	: Sağ Ventrikül
RVD	: Sağ Ventrikül Disfonksiyonu-Dilatasyonu
sPESI	: Basitleştirilmiş Pulmoner tromboemboli Şiddet İndeksi
SVH	: Serebro vasküler Hastalıklar
TA	: Tansiyon Arteriyel
SPO₂	: Periferik Oksijen Satürasyonu
WBC	: Lökosit Sayısı
VTE	: Venöz Tromboemboli
V/Q	: Ventilasyon – perfüzyon

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. VTE’de risk faktörleri.....	6
Tablo 2.2. VTE için olasılık risk faktörleri.....	7
Tablo 2.3. Pulmoner tromboembolide semptom ve klinik bulgular.....	12
Tablo 2.4. Wells ve basitleştirilmiş Wells pulmoner tromboemboli klinik skorlaması.....	14
Tablo 2.5. Modifiye Cenevre (Geneva) ve basitleştirilmiş skorlama.....	14
Tablo 2.6. Pulmoner tromboembolide saptanabilecek elektrokardiyografi bulguları.....	19
Tablo 2.7. Pulmoner tromboemboli hastalarında saptanabilecek akciğer grafisi bulguları.....	20
Tablo 2.8. V/P sintigrafisi değerlendirme kriterleri.....	21
Tablo 2.9. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları.....	28
Tablo 2.10. Heparin tedavisi kontrendikasyonları.....	29
Tablo 2.11. Düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları.....	30
Tablo 2.12. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner tromboemboli ağırlık indeksi (PESI).....	32
Tablo 2.13. Stabil pulmoner tromboemboli olgularında kullanılan prognostik faktörler.....	33
Tablo 4.1. Hastalara ait demografik bilgiler ve ek hastalıkları.....	36
Tablo 4.2. Hemodinamik parametrelere ilişkin bulgular.....	36
Tablo 4.3. Hastalara ait sPESI ve PAOİO indeks değerleri, PASB, MHR, EKO-RV, DVT, trombolitik tedavi ve erken mortalite durumuna ilişkin bulgular.....	37
Tablo 4.4. Rutin kan parametre değerleri ve biyokimyasal değerler.....	38
Tablo 4.5. Exitus olan hastalara ait demografik bilgiler ve ek hastalıklar.....	39
Tablo 4.6. Exitus olan hastalara ait hemodinamik parametreleri ilişkin bulgular.....	40
Tablo 4.7. Exitus olan hastalara ait sPESI ve PAOİO indeks değerleri, PASB ve MHR bulguları.....	40
Tablo 4.8. Exitus olan hastalara ait rutin kan parametre ve biyokimyasal değerlere ilişkin bulgular.....	41
Tablo 4.9. Basitleştirilmiş pulmoner tromboemboli şiddet indeksi ve diğer değişkenler arasındaki doğrusal ilişki bulguları.....	42
Tablo 4.10. Pulmoner arteriyel obstrüksiyon indeks oranı ve diğer değişkenler arasındaki doğrusal ilişki bulguları.....	43
Tablo 4.11. Exitus olan hastalar ile taburcu olan hastaların PAOİO, PASB sPESI ve MHR değerleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırması.....	44
Tablo 4.12. PAOİO ve MHR parametreleri için ROC analizleri.....	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Pulmoner tromboembolide hemodinamik kollaps ve ölüme yol açan anahtar faktörler.....	11
Şekil 2.2. Hemodinamisi stabil pulmoner tromboemboli (PTE) şüpheli hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) öncelikli tanı ve tedavi yaklaşım.....	25
Şekil 4.1. Erken dönem mortalite durumu.....	39
Şekil 4.2. PAO ₂ ve MHR için ROC analiz grafiği.....	45



ÖZET

Pulmoner Tromboemboli Hastalarında Pulmoner Arteriyel Obstrüksiyon İndeks Oranı ile Monosit/HDL Oranı Arasındaki İlişki ve Bu Parametrelerin Kısa Dönem Prognoz Üzerindeki Etkisi

Giriş ve Amaç: Pulmoner tromboemboli (PTE) tanı konulması güç bir hastalık olup bu nedenle akut PTE hastalığı yalnızca klinik semptomlar ve bulgular temelinde teşhis edilememektedir. Çalışmamız bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ile pulmoner tromboemboli (PTE) tanısı alan hastalarda hastalığının şiddetini belirlemek için radyolojik olarak pulmoner arteriyel obstrüksiyon indeks (PAOI) ölçümü yapılmıştır. Çalışma kapsamında hastalarda radyolojik olarak PAOI oranı (PAOIÖ) ölçümü ve monosit/HDL oranı (MHR) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve bu parametrelerin kısa dönem (30 günlük) mortaliteyi öngörmedeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bununla birlikte sPESI değeri temel olmak üzere diğer biyobelirteçlerin hastalığın klinik şiddetinin belirlenmesine olan katkısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışma kapsamında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisi'nde bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografi ile pulmoner tromboemboli tanısı konulan 18-100 yaş aralığındaki 356 hastanın klinik ve laboratuvar bulguları incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılanların yaş ortalaması $68,39 \pm 16,45$ (24-98) yıldır. Çalışmamızda sPESI indeks değeri $2,38 \pm 1,46$; PAOIÖ indeks değeri $38,21 \pm 17,58$; PASB değeri $42,21 \pm 15,94$, MHR $20,25 \pm 14,04$ olarak orta düzeyde olduğu bulunmuştur. Hastaların %13,2'si bir ay içerisinde exitus olmuştur. Mortalite durumu exitus olanların yaşayanlara göre laboratuvar ve klinik bulgularının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yapılan korelasyon analizinde PAOIÖ değeri ile PASB ve sPESI arasında %99 güven düzeyinde pozitif yönde orta düzeyde korelasyon bulunmaktadır ($r=0,575$, $r=0,514$); PAOIÖ değeri ile monosit/HDL oranı arasında %99 güven düzeyinde pozitif yönde çok zayıf korelasyon bulunmuştur ($r=0,142$). Monosit/HDL oranı ve PAOIÖ değeri için yapılan ROC analizinde değişkenlerin AUC değerleri 0,6 civarındaydı. Bu değerler PAOIÖ ve MHR parametrelerinin pozitif sınıf ile negatif sınıf arasında ayırım yapma kapasitesinin zayıf olduğunu göstermiştir.

Sonuç: PAOİO değeri ile MHR arasında pozitif yönde zayıf ilişki varıdır. Bu parametlerin prognozu belirlemedeki etkisi zayıf olup daha fazla boylamsal çalışmaya ve diğer parametrelerle olan ilişkilerin test edilmesinin ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner tromboemboli, Monosit/HDL oranı, PAOİO, Biyobelirteç



ABSTRACT

The Relationship Between Pulmonary Arterial Obstruction Index Ratio and Monocyte/HDL Ratio in Patients with Pulmonary Tromboembolism and the Effect of These Parameters on Short-Term Prognosis

Introduction and Aim: Pulmonary tromboembolism (PTE) is a difficult disease to diagnose, so acute PTE cannot be diagnosed on the basis of clinical symptoms and findings alone. In our study, pulmonary arterial obstruction index (PAOI) measurement was performed radiologically to determine the severity of the disease in patients diagnosed with pulmonary tromboembolism (PTE) by computed tomography pulmonary angiography (CTPA). Within the scope of the study, it was aimed to evaluate the relationship between radiological PAOI ratio (PAOIR) measurement and monocyte/HDL ratio in patients and to determine the effect of these parameters in predicting short-term (30-day) mortality. In addition, it was aimed to evaluate the contribution of other biomarkers, primarily the sPESI value, to the determination of the clinical severity of the disease.

Material and Method: Within the scope of the research, clinical and laboratory findings of 356 patients aged 18-100 years who were diagnosed with pulmonary tromboembolism by computed tomographic pulmonary angiography in Erzincan Binali Yıldırım University Faculty of Medicine Mengücek Gazi Training and Research Hospital Chest Diseases Service were examined.

Results: The mean age of the participants in the study was 68.39 ± 16.45 (24-98) years. In the study, the sPESI index value was 2.38 ± 1.46 ; PAOIR index value was 38.21 ± 17.58 ; The PASB value was found to be 42.21 ± 15.94 , and the MHR as 20.25 ± 14.04 to be moderate. 13.2% of the patients died within a month. It was determined that the laboratory and clinical findings of those who died in mortality status were higher than those who survived. In the correlation analysis, there was a moderate positive correlation at 99% confidence level between the PAOIR value and PASB and sPEI ($r=0.575$, $r=0.514$); A very weak positive correlation was found between the PAOIR value and the monocyte/HDL ratio at 99% confidence level ($r=0.142$). In the ROC analysis for monocyte/HDL ratio and PAOIR value, the AUC values of the variables were around 0.6. These values showed that the PAOIR and MHR parameters had weak capacity to distinguish between positive class and negative class.

Conclusion: There is a weak positive correlation between PAOIR value and MHR. The effect of these parameters in determining the prognosis is weak, and it is thought that more longitudinal studies and testing the relationships with other parameters are needed.

Keywords: Pulmonary tromboembolism, Monocyte/HDL ratio, PAOIR, Biomarker.



1. GİRİŞ- AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE) hayatı tehdit eden, erken tanının önemli olduğu ve etkin tedavi ile iyileşebilen bir hastalıktır. Pulmoner tromboembolide sağ ventrikül yüklenmesi ve pulmoner arter basınç yükselmesi sonucu sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmektedir (1). Yaygın kullanılabilir olması nedeniyle pulmoner arterlerin bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmesi ve pulmoner arterlerde dolum defektinin gösterilmesi PTE tanısı için standart tanı yöntemi olarak kabul görmektedir (2). PTE hastalarında klinik risk değerlendirmesi için şimdiye kadar pulmoner anjiyografi, ekokardiyografi, klinik skorlama sistemleri ve biyobelirteçler kullanılmıştır (3).

PTE'de erken tanı için kolay kullanılabilen, düşük maliyetli, ulaşılabilir, yüksek spesifikliği ve hassasiyeti olan laboratuvar testlerine gereksinim vardır (4).

Pulmoner tromboembolide (PTE) klinik bulgular tromboembolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, tromboembolinin çözülme hızına, ilk kez mi yoksa tekrarlayıcı mı olduğuna, hastanın kardiyopulmoner rezervine ve şiddetli kronik hastalık varlığına bağlı olarak değişkenlik gösterir (5). Klinik bulgular ve rutin laboratuvar testleri pulmoner tromboemboli tanısı konmasında veya ekarte edilmesinde yeterli olmamaktadır. Bu sebeple, hangi vakalarda ileri tetkiklerin yapılması gerektiğine yardımcı olacak sınıflamalara da gereksinim vardır. Pulmoner tromboemboli şüphesinde yüksek klinik olasılığın diğer tanı yöntemleri ile birleştirilmesiyle invaziv tetkiklere gerek kalmadan hızla tanı konup tedavi başlanabilir. Günümüzde en çok kabul gören klinik olasılık sınıflamaları, Wells sınıflaması ile Cenevre sınıflamalarıdır (6).

Tanıda sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemleri; akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyo grafi (BTPA), ventilasyon – perfüzyon (V/Q) sintigrafisi, manyetik rezonans pulmoner anjiyografi (MRA), konvansiyonel pulmoner anjiyografi, venöz doppler ultrasonografi (DUS) ve ekokardiyografidir (7).

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda PTE hastalarında risk değerlendirilmesi için klinik risk değerlendirmesi yanında laboratuvar ve radyolojik parametrelerinde risk değerlendirmesinde, prognozu ve mortaliteyi öngörmede kullanılabileceği gösterilmiştir.

Yapılan bir çalışmada Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR), RDW ve Platelet/Lenfosit Oranı (PLR)'nın PTE'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir. C-reaktif protein, D-dimer ve troponin seviyeleri de kontrol grubuna göre PTE'li hastalarda daha yüksek olduğu gözlenmiştir (8). PLR ve NLR yüksek riskli PTE hastalarda

artmış olmasının PLR ve NLR'nin 3 aylık mortaliteyi tahmin etmede yarar sağlayabileceği bildirilmiştir (9).

Lenfosit/monosit oranının (LMR) PTE'li hastalarda düşük olduğu, enflamasyonun yeni bir belirteci olarak kabul edilen LMR'nin PTE'li hastalarda kısa süreli mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olabileceği belirtilmiştir (10).

PTE'li hastalarda yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuş ve D-dimer artışı ile HDL seviyelerinin azalmasının, PTE oluşumunda bağımsız bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (11).

Monosit/HDL oranı (MHR), enflamasyon ve oksidatif stresin yeni bir belirteci olarak gösterilmiştir. Bunun yanı sıra monosit/HDL oranının bazı kardiyovasküler hastalıkların varlığı ve prognozu ile yakından ilişkili olduğu belirten çalışmalarda bulunmaktadır. Pulmoner tromboemboli fizyopatolojisinde enflamasyon ve oksidatif stres önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir (12).

Efe ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada monosit/HDL oranı, nötrofil/lenfosit oranı, sağ ventrikül disfonksiyonu ve basitleştirilmiş pulmoner tromboemboli şiddet indeksi, akut pulmoner tromboemboli hastalarında mortalitenin bağımsız ön görücüleri olarak değerlendirileceği belirtilmişlerdir (13).

PTE'de trombüs yükünün BTPA ile belirlenmesinin sağ ventrikül disfonksiyonunun (RVD) önemli bir prediktörü olabileceği gösterilmiştir. Trombüs yükü BTPA ile Pulmoner arteriyel obstrüksiyon indeksi (PAOI) skoru hesaplanarak değerlendirilmektedir (14). PAOI PTE' nin ciddiyet düzeyi ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda BTPA' de RVD sağ ventrikül/sol ventrikül (RV/LV) çap oranları hesaplanarak değerlendirilmiş, PAOI ve pulmoner arter sistolik basıncı (PASB) açısından masif olmayan ve masif olan PTE hastaları incelenmiş, PAOI' nin, RV/LV ve PASB' nin D-dimer seviyesi ve klinik şiddet skorları ile korele olduğu görülmüştür (15).

Çildağ ve arkadaşları tarafından yaptığı bir çalışmada PAOI' nin RVD ve dolayısıyla mortalite ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur (4). Apfalter ve arkadaşları tarafından yaptıkları çalışmada PAOI' nin RVD olan ve olmayanları ayırmada kullanılabileceğini gözlemlemiştir (16). Akgedik ve arkadaşları tarafından yaptığı çalışmada Qanadli ve arkadaşları tarafından belirlenen metodu kullanılarak PAOI skoru ile Cenevre ve Wells skoru arasında ilişki olduğunu tespit etmiştir (15). Attina ve arkadaşları; Martinez ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda PTE hastalarında PAOI ile klinik sonuçlar arasında korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir (17,18).

PTE' de BTPA ve biyobelirteçlerle değerlendirilmesi hastanın RVD ve mortaliteyi öngörmede bize daha fazla bilgi sağlayacağı belirtilmiştir (19). Daha önce yapılmış olan çalışmalarda PTE tanısı ve hastalığın şiddetini belirlemek için RDW, PDW, PLR, NLR, MPV, MPV/P, MHR tetkikleri incelenmiştir (20). Kontrol gruplarına göre yüksek değerler tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda aynı zamanda bu kan parametrelerinin yüksekliği ile hastalığın şiddeti ve mortalitesi arasında yakın ilişki de gösterilmiştir. HDL ve LMR gibi parametrelerin ise PTE tanılı hastalarda daha düşük değerlere sahip olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda BTPA ile PTE tanısı alan hastalarda hastalığının şiddetini belirlemek için radyolojik PAOI ölçümü yapılmıştır ve hesaplanan PAOI ile monosit/HDL oranı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve bu parametrelerin kısa dönem (30 günlük) mortaliteyi öngörmedeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bununla birlikte sPESI değeri temel olmak üzere diğer biyobelirteçlerin hastalığın klinik seyrinin belirlenmesine olan katkısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. PULMONER TROMBOEMBOLİ

2.1.1. PULMONER TROMBOEMBOLİ TANIM

Pulmoner tromboemboli (PTE), sıklıkla alt ekstremitte derin venlerinden olmak üzere sistemik venlerden gelen trombüs ile pulmoner arter veya dallarının tıkanması sonucu ortaya çıkan mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Yağ damlacıkları, travma sonrası doku parçaları, amnion sıvısı, parazitler, tümör veya enfekte trombüsler, venöz sisteme giren herhangi bir yabancı cisim de akciğerlere ulaşarak pulmoner tromboemboliye yol açabilir (21).

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

PTE ve derin ven trombozu (DVT), venöz tromboembolinin (VTE) iki ayrı klinik sunumudur. Her ikisi de aynı kolaylaştırıcı faktörlere sahiptir (22) ve birçok olguda PTE derin ven trombozunun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar (23). Semptomatik proksimal DVT olgularının yaklaşık %50'sinde pulmoner tromboemboli gelişir (24). Yaş ilerledikçe insidans belirgin olarak yükselir ve 85 yaş civarında 1/100'e ulaşır. Kırk yaşın üzerinde her 10 yıl için VTE insidansı ikiye katlanmaktadır.

Hastalığın klinik semptom ve bulguları nonspesifik olduğu için gerçek insidansın belirlenmesi çok güçtür hastaların yarısından fazlası tanı alamamaktadır (25). VTE olguların %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülür (26). Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır (27). Kanseri ve kalıtsal trombofili hastalarında nüks oranları daha yüksektir (22).

Venöz tromboemboli, kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölümler içinde koroner arter hastalığı ve inmeden sonra 3. sırada yer almaktadır. Tüm hastane ölümlerinin %5-15'inden sorumludur (28). Pulmoner tromboemboliden ölümlerle sonuçlanan risk faktörlerini belirlemeyi amaçlayan çok uluslu büyük bir çalışma olan International Cooperative Pulmonary Tromboembolism Registry (ICOPER), pulmoner tromboemboliden sonraki ilk 3 ay içinde tüm nedenlere bağlı ölüm oranını %17,4 olarak kaydetmiştir. Bununla birlikte, hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda mortalite oranı önemli ölçüde daha yüksek olup, 3 ay sonra %58,3 oranında olduğu belirtilmiştir (1).

Türkiye'de PTE mortalitesi Sağlık Bakanlığı verilerine göre yıllık yaklaşık 400 kişidir. Aslında beklenen olgu sayısı yıllık 3000 civarındadır (29). Beklenen olgu sayısı göz önüne alındığında PTE ölüm nedeni olarak sıralamasında ilk on hastalık arasında yer almış olurdu.

2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Alman patolog Rudolf Virchow venöz sistemde trombüs oluşumunda rolü olan üç faktör tanımlamıştır. Virchow triadı olarak tanımlanan bu faktörler; venöz staz, hiperkoagülabilité ve damar endotel hasarıdır. PTE için risk faktörleri bu üç mekanizmayı etkileyen kalıtsal veya edinsel nedenlerden oluşmaktadır. Risk faktörlerini belirlemede amaç trombüs oluşumunun engellenmesi olmalıdır.

Venöz staz; venöz trombüs gelişiminde en önemli faktördür. Normalde laminar olan kan akımını staz ve türbülanslar bozar ve trombositlerin endotelle temasına neden olur. Venöz staz aktive olmuş pıhtılaşma faktörlerinin akan kanla dilue olmasını engeller, pıhtılaşma faktör inhibitörlerinin buraya akışını geciktirir ve endotelyal hücre aktivasyonunu artırarak trombüs oluşumuna neden olur ve yatak istirahati, cerrahi sonrası immobilizasyon, hiperviskozite, gebelik, obezite, ileri yaş ile gelişir (30).

Hiperkoagülabilité; daha az sıklıkta trombüs oluşumuna neden olur pıhtılaşma sisteminde meydana getirdiği değişiklikler pıhtılaşma sisteminin aşırı aktivasyonu ya da antikoagülan mekanizmaların inhibisyonu şeklindedir. Hiperkoagülabilité, primer (genetik) ve sekonder (akkiz) olarak gelişebilir (30). Primer nedenleri arasında Protein C eksikliği, Protein S eksikliği, Antitrombin III eksikliği, Aktive Protein C direnci, Faktör V Leiden mutasyonu, Homosistein yüksekliği ve protrombin G20210A mutasyonu vardır. Sekonder nedenlerin patogenezi karmaşık olup multifaktöriyeldir. Cerrahi, kırık ve yanık nedenli doku hasarı, travma, hareketsizlik, seyahat, ileri yaş, gebelik, puerperium, östrojen ve oral kontraseptifler talidomid gibi ilaç kullanımı, malignite, Antifosfolipid antikor sendromu (APS), nefrotik sendrom, sigara içimi, obezite, heparinle indüklenen trombositopeni sendromu sekonder nedenler arasındadır (31,32).

VTE’de risk faktörleri kalıtsal ve edinsel olmak üzere iki başlık altında incelenebilir (31) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. VTE’de risk faktörleri	
Kalıtsal risk faktörleri	Edinsel risk faktörleri
- Protein C eksikliği - Protein S eksikliği - Antitrombin III eksikliği - Faktör V Leiden mutasyonu (Aktive Protein C rezistansı) - Protrombin G20210A mutasyonu - Hiperhomosisteinemi - Disfibrinoienemi - Antikardiyolipin antikorları - Ailevi plazminojen eksikliği - Heparin kofaktör-II eksikliği - Faktör VII eksikliği - Faktör XII eksikliği - Faktör VIII artışı - Faktör IX artışı	- İleri yaş (özellikle > 60) - Şişmanlık - Uzun süreli seyahat - Uzamış immobilizasyon - Kanseri - Konjestif kalp yetmezliği - Miyokard enfarktüsü - İnme - Oral kontraseptif kullanımı - Östrojen tedavisi - Kemoterapi - Santral venöz kateter - Enflamatuar barsak hastalığı - Nefrotik sendrom, renal transplantasyon - Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematosus ve diğer vaskülitler - Polisitemia vera - Gebelik/postpartum periyod - >30dakika anestezi gerektiren majör torasik, abdominal ve nöroşirurjik cerrahi - Kanseri cerrahisi - Kalça ve diz replasmanı, artroskopi. - Kalça kırığı - Spinal kord yaralanması - Travma

Damar duvarı zedelenmesinin arteriyel ve venöz sistemde trombüs gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (22,24). Damar duvarı zedelenmesinin önemi arteriyel sistemde uygulanan deneysel modellerde ortaya konmuştur. Musküler arterlerde yüzeysel zedelenme oluşturulması ya da endotel tabakasının ortadan kaldırılması sonucu fibrin oluşmaksızın trombositlerin birikim gösterdiği, bir süre sonra trombosit birikiminin olmadığı saptanmıştır. Bunun; trombosit kümelenmesini sağlayan etkilerin kaybolması ya da zedelenme bölgesinde oluşan değişikliklerle meydana geldiği düşünülmüştür. Zaman içerisinde trombüs oluşumuna dirençli endotelial yüzey yeniden gelişmektedir. Media tabakası zedelenmesi halinde ya da aterosklerotik plaklarda, trombüs oluşumuna dirençli yüzeyin tekrar sağlanamaması ya da kan akımında oluşan değişiklikler sonucu trombüs eğiliminin sürdüğü düşünülmektedir (33).

PTE’ de yatkınlığı arttıran birçok risk faktörü saptanmıştır. Çalışmalarda en sık bildirilen risk faktörleri; önceden geçirilmiş VTE öyküsü, aktif kanser, majör travma, cerrahi, yakın tarihte hastane yatışı, uzun uçuşlar, immobilité, obezite ve eşlik eden kalp hastalıklarıdır (34).

Çalışmalarda saptanan diğer risk faktörleri ise; östrojen içeren gebelik önleyici ilaçlar veya hormon tedavileri, gebelik, lohusalık, enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve Behçet hastalığı gibi kronik enflamatuvar hastalıklardır (35).

Son yıllarda mortaliteyi öngörüp tedbir almak adına VTE'ye neden olan risk faktörünün şiddetine göre sınıflanması önerilmektedir (36) (Tablo 2.2)

Tablo 2.2. VTE için olası risk faktörleri
Majör risk faktörleri (risk oranı > 10 kat) - Alt ekstremitede kırık - Kalp yetersizliği veya atriyal fibrilasyon/flutter nedeniyle hastanede yatmak (son 3 ayda) - Kalça veya diz protezi - Majör travma - Son 3 ayda geçirilmiş miyokard enfarktüsü - Geçirilmiş VTE - Spinal kord hasarı
Orta risk faktörleri (risk oranı 2-9 kat) - Artroskopik diz cerrahisi - Otoimmün hastalık - Kan transfüzyonu - Santral venöz kateter - İntravenöz kateterler - Kemoterapi - Konjestif kalp yetersizliği veya solunum yetersizliği - Eritropoez uyarıcı ajanlar - Hormon replasman tedavisi - İn vitro fertilizasyon - Oral kontraseptif tedavi - Postpartum tedavi - Enfeksiyon (özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve HIV) - Enflamatuvar bağırsak hastalığı - Kanser (metastaz varlığında risk yüksek) - Paralitik inme - Süperfisiyal ven trombozu - Trombofili
Zayıf risk faktörleri (risk oranı < 2 kat) - Üç günden fazla yatak istirahati - Diabetes mellitus - Arteriyel hipertansiyon - Uzun süreli hareketsiz oturmak (uçak veya araba yolculuğu) - İleri yaş - Laparoskopik cerrahi (kolesistektomi) - Obezite - Gebelik - Variköz venler - Venöz kateterler
VTE: Venöz tromboemboli, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü.

COVID-19 enfeksiyonu da şiddetli enflamasyon, hipoksemi ve bunlara bağlı endotel hasarı ve koagülopati sonucunda tromboz riskini arttırmaktadır. Artmış tromboz riskinin rastlantısal olmadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle yoğun bakımda takip

gerektiren COVID-19 olguları başka nedenlerle yoğun bakıma yatan olgularla karşılaştırıldığında, COVID-19 olgularında tromboz oluşma oranı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. VTE gelişen COVID-19 olgularında mortalite artmaktadır. Otopsi çalışmaları da bunu doğrulamaktadır (94,95). VTE görülme sıklığı yoğun bakım olgularında daha fazla olmak üzere, %20 ile %36 arasında değişmekte, kümülatif insidans ise %50'ye kadar çıkmaktadır. (37,38)

2.1.4 FİZYOPATOLOJİ

2.1.4.1 Normal Hemostazis ve Venöz Trombüs Oluşumu

Trombozis ya da trombüs oluşumu, genellikle anormal hemostazis ile oluşan patolojik bir olaydır. Trombozis, normal hemostazis mekanizmalarının uygun olmayan aktivasyonu sonucu gelişir ki, bu durumda hasarlanma olmaksızın damar sistemi içerisinde kan dolaşımında trombüs oluşur ya da damar zedelenmesini takiben trombotik ve çoğunlukla tam olan bir tıkanıklık gelişir, bunun sonucunda kan akımında bozukluk ortaya çıkabilir (30). Hemostazis ve trombozis gelişiminde damar duvarı, trombositler ve pıhtılaşma sistemi rol oynamaktadır.

Trombositler, endotel örtüsünün ortadan kalkmasıyla trombojenik olan endotel altı ekstrasellüler matriks ile karşılaşarak damar duvarına yapışır ve aktive olurlar. Aktivasyonları sırasında şekil değişikliğine uğrayarak sekretuar granüllerini serbestleştirirler. Bu sekretuar granüllerden açığa çıkan adenosin difosfat (ADP) ile endotel hücrelerinden serbestleşen tromboksan A2 (TXA2) daha fazla trombositin kümeleşmesine yol açarak hemostatik tıkaç oluştururlar. Böylece primer hemostazis sağlanır. Primer hemostazis geçici olup, kanamayı kısa süreli olarak önler.

Trombositlerde aktivasyon ve kümeleşmenin yanı sıra, zedelenme bölgesindeki endotelden prokoagülan olan doku faktörü salınır. Doku faktörü trombin oluşmasını, trombin de, dolaşımdaki fibrinojenin monomerize fibrin haline dönüşmesini sağlar. Trombin daha fazla trombosit kümeleşmesine ve granül serbestleşmesine katkıda bulunurken, ayrıca fibrin oluşumunu da artırır. Sekonder hemostazis olarak tanımlanan bu süreç daha uzun zaman alır.

Hemostatik trombüsün eritilmesi, endotelde sentezlenen doku plazminojen aktivatörleri (t-PA) salınımı ile başlar. Fibrinolitik sistem de plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAİ) ile kontrol altındadır. Kan akışkanlığı; pıhtılaşma ve pıhtılaşma karşıtı mekanizmaların arasındaki hassas dengenin sürdürülmesi ile sağlanır (30).

Hemostazisde rol alan mekanizmaların arasındaki dengenin bozulması hem arteriyal hem de venöz sistemde trombozise neden olabilmektedir.

2.1.4.2. Pulmoner Tromboembolide Akciğerde ve Kardiyovasküler Sistemde Gelişen Fizyopatolojik Değişiklikler

Akciğerlere gelen trombüs genellikle çok sayıda olsa da sıklıkla alt loblarda yerleşim gösterir (39). Tıkanan damar sayısı ve çapı, tromboembolinin büyüklüğü, hastanın kardiyopulmoner rezervi, pulmoner arter dilatasyonuna bağlı refleks vazokonstriksiyon, enflamatuvar mediyatörler, trombositlerden salgılanan serotonin, tromboksan ve fibrinojen yıkım ürünü fibropeptid B'ye bağlı ortaya çıkan vazokonstriksiyon, PTE'de fizyopatolojik olayları ve klinik bulguları etkilemektedir (40).

Tıkanan damar yatağının beslediği akciğer dokusunda alveoler ölü boşluk ventilasyonu meydana gelir. Nedeni tam belli olmamakla birlikte hipokseminin de katkıda bulunduğu gerek hiperventilasyon, gerekse ölü boşluk ventilasyonu sonucu alveoler hipokapni ortaya çıkar. Alveollerde oluşan hipokapni ve kesilen pulmoner dolaşım nedeniyle tıkalı yerin distalinde bronkokonstriksiyon ve alveoler kollaps meydana gelir. PTE'yi takiben bir süre sonra tıkanan bölgenin distalindeki alveoler alanda sürfaktan yapımı azalır, alveoler kollaps ve atelektazi meydana gelir. Sürfaktan kaybı perfüzyonun durmasından 3-4 saat sonra başlar, 12-15. saatte en şiddetli hale gelir ve 24-48 saat sonra belirgin atelektazi oluşur. Ventile olan alveoler bölgelerin kaybı sonucu, V/Q dengesinin bozulduğu akciğer alanları meydana gelir. Ventilasyon/perfüzyon alanlarının yaygın kaybı sonucu akciğerin total difüzyonunda da azalma olabilir (39).

Pulmoner vasküler yatağa trombüs yerleşimini takiben pulmoner vasküler direnç (PVD) artar. Pulmoner arteriyal yatakdaki direnç artışı trombüsün boyutu dışında, trombüs üzerine yığılan trombositlerden, hasarlı endotel hücrelerinden ve akciğerlerdeki mast hücrelerinden salınan nörohumoral maddelerden de etkilenir. Serotonin, araşidonik asit metabolitleri, platelet aktivatör faktör (PAF) ve platelet-derived growth faktör (PDGF) vazokonstriktör maddelerdir. Salınan bu maddeler, pulmoner vasküler yatakta vazokonstriksiyon oluşturarak hem PVD'in artmasına hem de pulmoner vasküler yataktaki dolaşımı azaltarak V/Q dengesinin bozulmasına sebep olurlar. (41,42).

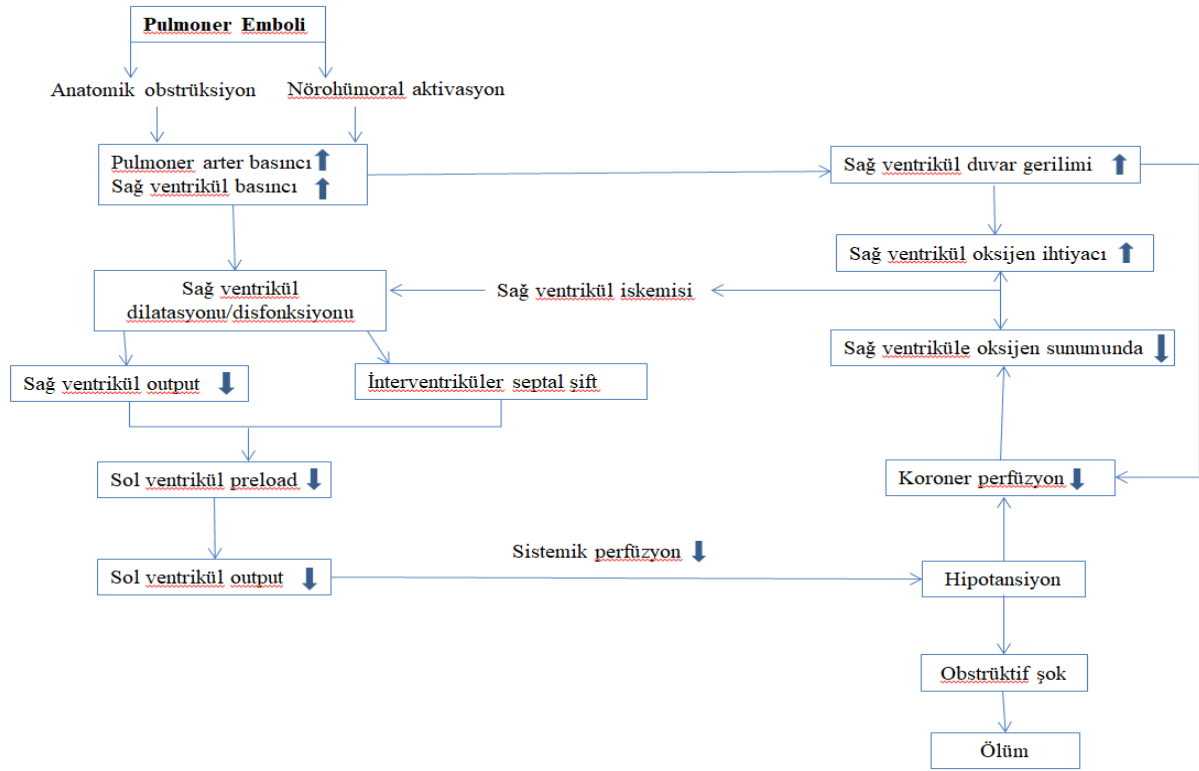
PTE'de ölüm genellikle ani pulmoner arter basınç yüksekliği ve dolayısıyla yüksek pulmoner vasküler direncin yol açtığı akut sağ ventrikül yetmezliği ile ilişkilidir. Sağ ventrikül yetmezliğini belirleyecek olan iki parametre vardır. Bu parametreler hastanın önceki kardiyopulmoner durumu ve tıkanan damar yatağının genişliğidir.

Daha önceden kardiyopulmoner hastalığı olmayan, pulmoner arteriyal yatağın %20 oranında tıkanıldığı PTE olgularında, pulmoner arterde genişleme ve yeni pulmoner akım alanlarının açılımı ile pulmoner arter basıncı normale yakın sınırlarda tutulmaya çalışılır. Ancak pulmoner arteriyal yatağın %30-40'ının tıkanıldığı kişilerde bu destekleyici mekanizmalar yeterli olmaz ve hastalarda pulmoner vasküler direnç artışına yanıt olarak sağ kalpte de orta derecede basınç artışı olur (43). Oluşan ani pulmoner vasküler dirençle ilgili pulmoner arter basınç artışı; sağ ventrikül dilatasyonuna, böylece kan atım hacminde düşmeye ve sistemik hipotansiyon gelişmesine yol açabilir (43). Kardiyopulmoner hastalığı olan kişilerde ise, trombüs çapı damar yatağının %50'sinden fazlasını tıkayabilecek boyutta olmasa bile, pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir (42). Pulmoner arterin damar ağının %60'ı tıkanıldığında, kan basıncında ciddi bir düşüşe ve sağ ventrikülün akut yetmezliğine (akut kor pulmonale) neden olduğu deneysel olarak kanıtlanmış ve tıkanmanın damar ağının %80'ine ulaştığı durumlarda ani ölüm meydana geldiği belirtilmiştir (44).

Pulmoner arteriyal hidrostatik basınç artışına bağlı olarak lokalize pulmoner ödem gelişebilir. PTE sonrası ekstravasküler sıvı miktarındaki artışın mekanizmaları halen açık olmamakla birlikte pulmoner arteriyal yatakta pulmoner kapillerde gelişen hiperperfüzyon, endotelyal hasar sonucu açığa çıkan maddeler, nörohumoral ve refleks mekanizmalarla tıkanmamış pulmoner arteriyal alanda da gelişen hipertansiyonun sorumlu olduğu düşünülmektedir.

PTE alanındaki oksijenlenme pulmoner arter dışında, bronşiyal arter ve ventilasyonla olmaktadır. Bu nedenle pulmoner enfarktüs, hastaların yaklaşık %10'unda küçük trombüsler distal segment veya subsegmental damarlara oturduğunda oluşabilir (45). Altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olan kişiler hariç, enfarktüsün gaz değişimi üzerine etkisi genellikle hafiftir (1). Altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olanlarda bronşiyal arter kan akımı ve ventilasyon etkilendiğinden, enfarktüs oluşma riski artmaktadır ve bu hastaların yaklaşık %20-30'unda pulmoner enfarktüs izlenmektedir (46).

PTE'nin sağ ventrikül ve dolaşım üzerine olumsuz etkileri Şekil 2.1.'de özetlenmiştir.



Şekil 2.1. PTE de hemodinamik eğişiklikler

2.1.5 TANISAL DEĞERLENDİRME

2.1.5.1 KLİNİK

Pulmoner tromboemboli asemptomatik olabilir, atipik klinik tablolara yol açabilir veya günlerce süregelen yavaş yavaş artan bir seyir görülebilir. Klinik semptom ve bulgular; tromboembolinin büyüklüğüne, sayısına (tek/çok sayıda), lokalizasyonuna, enfarktüs oluşup oluşmamasına, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilir. Önceden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayanlarda dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgulardır. Plöritik tarzda göğüs ağrısı tromboembolinin plevraya yakın küçük distal pulmoner arter sisteminde lokalize olduğunu gösterir. Şiddetli dispne ve senkop hayatı tehdit eden tromboembolinin bulgularıdır. Fizik muayene bulguları ise; takipne, taşikardi, inspiryum sonu raller, P2 sesinde şiddetlenme, ateş, konfüzyon, wheezing, plevral frotman, siyanoz, hipotansiyon ve şok şeklinde olabilir (45). Olguların %90'ında nefes darlığı, göğüs ağrısı veya senkop semptomlarından biri veya birkaçı bulunabilir (47).

PTE' de semptom ve kinik bulgular Tablo 2.3' te özetlenmiştir (48).

Tablo 2.3. Pulmoner tromboembolide semptom ve klinik bulgular	
Semptomlar	Klinik bulgular
Sık görülenler (> %50) - Dispne - Ani başlayan dispne - Plöretik göğüs ağrısı	- Takipne (> 20/dakika) - Taşikardi (> 100/dakika) - Anksiyete - Ateş
Daha az sıklıkla görülenler (%16-49) - Öksürük - Baş dönmesi/presenkop - Senkop - Bacakta şişme, ağrı	- Bacakta şişme/hassasiyet - Göğüs duvarında hassasiyet - Sibılan ronküsler - Sağ ventrikül yetmezliği bulguları (örn. boyun venlerinde distansiyon, sağ ventriküler S3)
Nadir görülenler (< %15) - Yavaş başlangıçlı dispne - Ortopne - Hemoptizi - Anjina benzeri göğüs ağrısı - Palpitasyon - Wheezing - Çarpıntı	

Akut pulmoner tromboembolinin klinik seyri, üç gruba ayrılarak incelenmekte ve şiddet derecesine göre önemli ölçüde farklılık göstermektedir; bu sınıflama komplike klinik seyir, mortalite riski ve tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından önemlidir.

Masif PTE’de hipotansiyon, şok veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur. Senkop geçiren, ağır hipoksemisi olan, kardiyak arrest geçiren, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalar; masif PTE açısından değerlendirilmelidir. Günümüzde hemodinamik instabilitenin; persistan hipotansiyon, obstrüktif şok ve kardiyak arrest olarak üç klinik formda tanımlanması önerilmiştir (36).

Submasif PTE’de, normal sistemik kan basıncına karşılık ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları söz konusudur. Göğüs ağrısı, taşikardi, nefes darlığı, geçici aritmiler ve kan basıncında hafif düşüş gibi semptomlar yaygın görülmektedir (49).

Masif olmayan pulmoner tromboemboliler herhangi bir semptom göstermeden ortaya çıkmaktadır, ancak geçici dispne, anksiyete, baş dönmesi veya kan basıncında hafif bir düşüş de meydana gelmektedir. Öksürük veya plevral ağrı, daha sonra küçük pulmoner enfarktüslerle bağlantılı olarak ortaya çıkabilecek diğer semptomlardır (49). Nonmasif PTE’de sıklıkla sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal bulunur.

Pulmoner damar yatağının %50 ve daha fazlası tıkanığında, ani başlayan dispne ile birlikte hipotansiyon ve/veya şok tablosu gelişir. Tıkanma çoğunlukla iki taraflıdır. Santral PTE’de, göğüs ağrısı tipik anjina karakterinde olabilir, muhtemelen sağ ventrikül iskemisini yansıtır ve akut koroner sendrom veya aort diseksiyonu ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Siyanoz,

apati, oligüri, mental konfüzyon, ciddi takipne, taşikardi ve hipotansiyon saptanabilir. Pulmoner ikinci ses sert, sağ ventriküler S3, venöz dolgunluk, sternumun sol kenarı boyunca triküs pit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm bulunabilir.

Olguların %60-70'inde daha küçük trombüsler, daha periferik ve küçük pulmoner arterlere ulaşarak, pariyetal plevrayı etkileyen enflamatuvar yanıtı başlatıp, plöritik göğüs ağrısına ve plevral sıvıya neden olabilir. Dispne santral tromboembolilere kıyasla daha hafiftir ve geçici olabilir. Bu olgularda hemoptizi daha sıktır. Periferik tıkanmalarda enfarktüs oluşma olasılığı daha yüksek olup, %10 civarındadır.

2.1.5.1.1 Klinik Olasılık Skorlamaları

Ani gelişen dispne, takipne ve plöritik göğüs ağrısı yakınmaları bulunan hastalarda öncelikle pulmoner tromboemboliden şüphelenilmelidir. Tanıda altın standart invaziv bir yöntem olan pulmoner anjiyografi'dir. Fakat bu yöntemin hem pahalı, hem de komplikasyonlarının fazla olması nedeniyle, PTE şüphesinde hangi olguda ileri incelemenin gerektiğinin belirlenmesine yardımcı olacak sınıflamalara gereksinim duyulmuştur. PTE ön tanılı olguların klinik bulgularının tanı değeri ve ileri incelemeye yönlendirmedeki önemi, iki büyük prospektif çalışma ile gösterilmiştir (50,51).

Çok merkezli bir çalışma olan Prospective Investigation of Pulmonary Tromboembolism Diagnosis (PIOPED) çalışması, pulmoner tromboemboli tanısı, pulmoner anjiyografi ile doğrulanmış 251 hastada V/Q sintigrafisi ve klinik skorlama ile hangi oranlarda doğru tanı konulabildiği konusunda yapılmış önemli bir prospektif çalışmadır. Bu çalışmada olgular, yüksek, orta ve düşük klinik olasılık sınıflarına ayrılmışlardır. Buna göre yüksek klinik olasılığa sahip hastaların %68'ine, orta klinik olasılığa sahip hastaların %30'una, düşük klinik olasılığa sahip hastaların %9'una PTE tanısı konmuştur (50).

Wells skoru, Wells ve arkadaşları; PIOPED çalışmasındaki klinik verileri puanlayarak standardize etmişlerdir (Tablo 2.4) (52). PTE'den şüphelenilen 1260 yatan ve ayaktan hastayı içeren bir kohort grubundan geliştirilmiştir. Olgular düşük, orta ve yüksek olasılık düzeylerine göre sınıflara ayrılmışlardır. Yüksek olasılık grubundakilerin %50'sine, orta olasılık grubundakilerin %18,8'ine, düşük olasılık grubundakilerin %2' sine PTE tanısı konulmuştur (52).

Tablo 2.4. Wells ve basitleştirilmiş Wells pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması		
Bulgu	Puan	Basitleştirilmiş
Derin ven trombozu semptom ve bulguları varlığı	3,0	1
Alternatif tanı olasılığı düşük	3,0	1
Taşikardi (> 100/dakika)	1,5	1
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1,5	1
Daha önce derin ven trombozu veya pulmoner tromboemboli öyküsü	1,5	1
Hemoptizi	1	1
Kanser varlığı	1	1
Wells < 2.0 puan: Düşük klinik olasılık 2.0-6.0 puan: Orta klinik olasılık > 6.0 puan: Yüksek klinik olasılık ≤ 4 puan: PTE olası değil > 4 puan: PTE olası		Basitleştirilmiş Wells 0-1 puan: PTE olası değil ≥ 2 puan: PTE olası

Cenevre skoru ise, acil serviste PTE ön tanısı düşünülen 1090 hastayla yapılan bir çalışmadan elde edilmiştir. Bu çalışmada, yaş, risk faktörleri, radyoloji ve arteriyal kan gazı bulguları değerlendirilerek yeni bir klinik olasılık sınıflaması yapılmıştır (Tablo 2.5). Buna göre yüksek olasılık grubunun %81'inde, orta olasılık grubunun %38'inde ve düşük olasılık grubunun %10'unda PTE saptanmıştır. Bu klinik olasılık sınıflaması Cenevre kuralları olarak adlandırılmıştır (6).

Tablo 2.5. Modifiye Cenevre (Geneva) ve basitleştirilmiş skorlama		
Bulgu	Puan	Basitleştirilmiş
> 65 yaş	1	1
Daha önce derin ven trombozu veya pulmoner tromboemboli öyküsü	3	1
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2	1
Aktif kanser varlığı	2	1
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3	1
Hemoptizi	2	1
Kalp hızı: 75-94/dakika	3	1
Kalp hızı: > 95/dakika	5	3
Bacanın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4	1
Modifiye Geneva 0-3 puan: Düşük olasılık 4-10 puan: Orta olasılık ≥ 11 puan: Yüksek olasılık		Basitleştirilmiş Geneva 0-1: Düşük olasılık 2-4: Orta olasılık ≥ 5: Yüksek olasılık
0-5 puan: PTE olası değil > 6 puan: PTE olası		0-2: PTE olası değil ≥ 3: PTE olası

Genevre skorlaması prospektif olarak sadece ayaktan gelen hastalarda valide edilmiştir ve dolayısıyla yatan hastalarda Wells skorlamasının kullanılması önerilmektedir (53). Hekimlerin bir kısmı modifiye Genevre skorlamasını daha objektif olarak değerlendirirler.

Wells ve Modifiye Genevre klinik skorlamaları cerrahi olgular dışında, malignite, kronik kardiyopulmoner ek hastalığı bulunanlar ve 75 yaş üzerindeki hastalarda da etkin bir şekilde kullanılabilir (54).

2.1.5.2 LABORATUVAR

Tanıda mevcut birincil laboratuvar testleri, D-dimer düzeyinin belirlenmesi ve kan gazı analizini içermektedir. Diğer rutin laboratuvar tetkikleri tanıyı destekleyebilir ancak spesifik değildir. Tanı aşamasında en sık kullanılan test D-dimer ölçümüdür. Pulmoner tromboemboli olgularında lökositoz, serum laktat dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP), aspartat aminotransferaz (AST) ve sedimentasyon hızında artış saptanabilir. Ancak bu bulgular PTE için özgün değildir. Miyokardiyal hasarı gösteren biyobelirteçler; kardiyak troponinler ve kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein, sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren biyobelirteçler; beyin natriüretik peptid ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid özellikle masif ve submasif PTE olgularında tanıda ve tedavi kararlarında kullanılır.

2.1.5.2.1. D-dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (55). Akut trombozda, D-dimer seviyesi yükselir. Ancak D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür (56). Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır enfeksiyonlar, enflamatuvar hastalıklar, gebelik vb. durumlarda da düzeyi yükselebilir (57). D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Bu testler içinde ELISA ve turbidimetrik test ise en duyarlı olanlardır ($\geq \%95$) (58).

Negatif bir ELISA D-dimer, klinik olasılıkla birlikte kullanıldığında PTE şüpheli hastaların $> \%30$ 'u ek test yapılmadan dışlanabilir (59). Klinik olasılığı düşük veya orta olan hastalarda, üç aylık tromboemboli riski $< \%1$ bulunmuştur. Bu nedenle düşük veya orta klinik olasılığı olan poliklinik veya acil hastalarında, gereksiz görüntüleme ve ışını azaltmak için, hassas bir analiz yöntemi kullanılarak D-dimer bakılması önerilir (36). Klinik riski yüksek olan hastalarda D-dimer düzeyi normal dahi olsa PTE dışlanamaz. Masif PTE'de D-dimer tanı amacıyla kullanılmaz.

Hastanede yatan, yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşüktür. Yaşa uyarlanmış eşik değeri kullanımı özellikle yaşlılarda D-dimer testinin performansını arttırabilir (60). Bu nedenle > 50 yaş için "yaş x 10" formülü kullanılarak, yaşa uyarlanmış eşik değerin kullanılması önerilir (36).

2.1.5.2.2. Arter kan gazı

PTE'li hastalarda arter kan gazı (AKG) anormallikleri; hipoksemi, hipokapni, respiratuar alkaloz ile birlikte alveole-arteriyal oksijen gradientinin artması şeklindedir. AKG değişiklikleri altta yatan kardiyopulmoner hastalıkla, tromboembolinin büyüklüğüyle, obstrüksiyon derecesiyle ve tromboembolizasyondan itibaren geçen süreyle ilişkilidir. Olguların %10-25'inde ise AKG bulguları normal olarak saptanmıştır. Bu nedenle P_aO_2 veya alveole-arteriyal oksijen gradientinin normal olması PTE tanısını ekarte ettirmez (34). PIOPED çalışmasında, PTE'si olan ve olmayan hastalarda AKG anormallikleri karşılaştırılmış ve her iki grupta eşit bulgular saptanmıştır. Stein ve arkadaşlarının çalışmasında PTE tanısının dışlanması P_aO_2 , P_aCO_2 ve alveole-arteriyal oksijen gradient değerleri tek başına ve değişik kombinasyonlar şeklinde değerlendirilmiş ve önceden kardiyopulmoner hastalığı olmayanların %30'unda, olanların %14'ünde PTE tanısı dışlanamamıştır (48).

2.1.5.2.3. Kardiyak troponinler

Kardiyak troponin T ve cTnI kardiyak kaslara spesifik enzimlerdir. cTnT ve cTnI, masif ve submasif PTE olgularında akut sağ ventrikül dilatasyonu ve miyokard nekrozu sonucu artar. Masif PTE'ye bağlı akut sağ ventrikül yetmezliği sonucu gelişen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta sağ ventrikül kaslarında mikro enfarktüsler oluşabilir. Bu alanlardan troponin salınımı artar (62). Akut PTE'li hastaların %30-60'ında artmış cTnT veya cTnI konsantrasyonları vardır (63). Bazı hastalarda kardiyak troponin salınması 6-12 saat kadar gecikebilir. PTE'ye bağlı serum troponin artışı 40 saat içinde normale döner. Artmış troponin konsantrasyonları hem seçili olmayan PTE olgularında hem de hemodinamik olarak stabil PTE olgularında erken mortalite riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (62). Troponin T'nin yaşa uyarlanmış eşik değerlerinin kullanımı da (< 75 yaş için ≥ 14 pg/mL ve ≥ 75 yaş için ≥ 45 pg/mL) negatif prediktif değerini arttırmaktadır (63).

2.1.5.2.4. Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP)

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein miyokardiyal hasarın erken ve hassas bir belirteçidir. Hem seçilmemiş akut PTE olguları için hem de normotansif PTE olguları için prognostik bilgi sağlar (115,116). Bir meta-analizde H-FABP'nin ≥ 6 ng/mL olmasının PE'de olumsuz kısa dönem sonuçlarla ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (64).

2.1.5.2.5. Natriüretik peptidler

Beyin natriüretik peptid ve NT-proBNP, yüksek ventrikül dolma basıncı varlığında ve miyokardiyal iskemide ventrikül kaslarındaki hücrelerden salınır. Dolayısıyla sağ ventrikül kas liflerinde gerilme ve miyokardiyal hipoksemi olduğunda seruma salgılanan BNP miktarı artabilir (65). PTE tanısı için sınırlı katkısı olan BNP yüksekliğinin sağ ventrikül disfonksiyonu ve erken mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (65). Kardiyak troponinlere benzer şekilde, BNP ve NT-proBNP ölçümleri, prognostik değerlendirme amacıyla masif ve submasif PTE olguların nonmasif olgulardan ayırt edilmesinde yararlı olabilir. Ancak bu belirteçlerin kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesi, sepsis, akut böbrek yetmezliği, travma, rabdomiyoliz ve konjestif kalp yetmezliği gibi durumlarda da yükseldiği unutulmamalıdır. Yüksek BNP veya NT-proBNP konsantrasyonları normotansif PTE olgularında erken mortaliteyi öngörmeye düşük özgüllüğe ve pozitif prediktif değere sahiptir (66). Düşük seviyelerdeki BNP veya NT-proBNP, yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değer ile olumsuz erken klinik sonuçları tahmin etmektedir. Çok merkezli bir çalışmada, evde tedaviye uygun hastaları belirlemek için NT-proBNP < 500 pg/mL eşik değerinin kullanılması önerilmiştir (67). Bununla birlikte, erken olumsuz sonuçları önlemek açısından prognostik özgüllüğü arttırmak için daha yüksek (≥ 600 pg/mL) eşik değerlerin kullanılmasının daha uygun olabileceği düşünülmektedir (68).

2.1.5.2.6. Diğer biyobelirteçler

Laktat, doku oksijen kaynağı ve ihtiyacı arasındaki dengesizliği gösteren bir biyobelirteçtir ve hemodinamik bozulma olan şiddetli PTE’de artması beklenir. Laktatin yüksek arteriyel plazma seviyeleri (≥ 2 mmol/L) seçilmemiş PTE olgularında ve başlangıçta normotansif olan PTE olgularında PTE ile ilişkili komplikasyonları tahmin etmekte faydalı bulunmuştur (69).

Yüksek serum kreatinin seviyeleri ve azalmış (hesaplanmış) glomerüler filtrasyon oranı akut PE’de 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilidir (70). Yüksek nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin ve sistatin C her ikisi de akut böbrek hasarını gösteren prognostik belirteçlerdir (71). Akut PTE’li 18.166 hastayı içeren bir meta-analizde, hiponatreminin hastane içi mortaliteyi öngördüğü ortaya konulmuştur (72).

Vazopressin endojen stres, hipotansiyon ve düşük kardiyak output varlığında salınır. Vazopressinin vekil belirteci olan kopeptin akut PTE’li hastaların risk sınıflandırması için yararlı bulunmuştur (73). Tek bir merkezde 268 normotansif PTE hastasını araştıran derivasyon çalışmasında, kopeptin seviyeleri ≥ 24 pmol/L ise olumsuz sonuç ortaya çıkma riski 5.4 kat artmış bulunmuştur (74).

2.1.5.2.7. Monosit, Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve Monosit/HDL Oranı (MHR)

Monositler ve aktivasyonları ile oluşan lipid yüklü makrofajlar, proenflamatuar ve prooksidan sitokinlerin sentez ve salınımında önemli rol alırlar (75). Periferik kanda bulunan lökositlerin yaklaşık %3-8'ini oluşturan monositler, enflamatuar süreçlerin kontrolünde önemli bir etkiye sahiptirler (76).

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) endoteli, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) zararlı etkilerinden korunmasını sağladığı ve aynı zamanda LDL kolesterolün oksidasyonunu engellediği gösterilmiştir (75). Aynı zamanda HDL antitrombotik, antienflamatuar ve antioksidan etki de gösterir (77). HDL, adezyon moleküllerinin endotelial ekspresyonunu inhibe etmede ve damar duvarına monosit alınımını önlemede etkilidir (78).

Literatürde Monosit/yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) oranı (MHR), enflamasyon ve oksidatif stresin yeni bir belirteci olarak önerilmektedir. Bunun yanı sıra monosit/HDL oranının bazı kardiyovasküler hastalıkların varlığı ve prognozu ile yakından ilişkili olduğu belirten çalışmalarda bulunmaktadır. Pulmoner tromboemboli fizyopatolojisinde enflamasyon ve oksidatif stres önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir (79).

2.1.5.3.ELEKTROKARDİYOĞRAFI VE EKOKARDİYOĞRAFI

2.1.5.3.1.Elektrokardiyografi

Küçük periferik PTE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir. En sık rastlanan EKG bulguları %70'e kadar görülebilen nonspesifik ST-T dalga değişiklikleridir. Bununla beraber sinüs taşikardisi de siktir. Prekordiyal derivasyonlarda yaygın T dalga negatifleşmesinin görülmesi, ciddi sağ ventrikül disfonksiyonu ile korelasyon gösterir. Masif olgularda DI, DIII ve aVF'de büyük p dalgaları, sağ ventrikül yüklenme bulguları ve S1Q3T3 paterni gözlenebilir. Ayrıca atriyal aritmiler, inkomplet sağ dal bloğu veya sağ eksen sapması görülebilir (80). EKG bulguları, pulmoner tromboemboli tanısı için nonspesifik bulgulardır ve Tablo 2.6' da belirtilmiştir. EKG'den daha çok akut miyokard enfarktüsü ve perikardit gibi hastalıkların dışlanmasında yararlanır.

Tablo 2.6. Pulmoner tromboemboli hastasında saptanabilecek elektrokardiyografi bulguları

- Sinüs taşikardisi
- Atrial aritmiler
- Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3)
- DIII ve aVF’de Q dalgası
- V1’de QR
- Sağ aks sapması
- Sağ ventrikül yüklenme bulguları:
 - V1-V3 ya da V4’e kadar T dalgasında negatifleşme
 - V5’te S dalgası, sağ dal bloğu
 - V4-6’da ST çökmesi
 - V1, aVR ve DIII’te ST yükselmesi

2.1.5.3.2.Ekokardiyografi

PTE olgularında sağ ventrikül fonksiyonları ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir tetkiktir. Akut PTE seyrinde normotansif hastaların yaklaşık 1/3 ünde sağ ventrikül disfonksiyonu tespit edilmiştir. Submasif PTE olarak değerlendirilen bu grupta %10 oranında PTE ile ilişkili şok tablosu ve %5 oranında mortalite görülmektedir.

PTE olgularının %30-40’ında sağ ventrikül genişlemesi sağ ventrikül disfonksiyonu, triküspit regürjitasyonu, sağ kalp boşluklarında flotan trombüs ve pulmoner hipertansiyon gibi ekokardiyografik bulgular mevcuttur (81). Bu olgular yüksek mortalite ve morbidite riski taşırlar. PTE olgularının en az yarısında normal bulgular saptandığından dolayı, ekokardiyografi PTE için rutin tanısal bir test olarak kullanılmamalıdır. Ekokardiyografi, masif PTE de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu ve/veya dilatasyonunun dolayısıyla trombolitik tedavi gereksiniminin belirlenmesinde kullanılır. Ekokardiyografide diyastol sonu RV/LV oranı $\geq 0,9$ olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (82). Submasif PTE olgularında sağ ventrikül disfonksiyonunun saptanması prognoz ve risk belirlenmesi açısından önemlidir. Bu olguların bir kısmına trombolitik tedavi uygulanması önerilmektedir. Akut PTE’ den 6 hafta sonra ekokardiyografide persistan pulmoner hipertansiyon ve sağ ventriküler disfonksiyon saptanan hastalarda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişme riski yüksektir.

Pulmoner tromboemboli hastasının ekokardiyografik bulgularının değerlendirildiği çalışmada; sağ ventrikül dilatasyonu %27, Sağ ventrikül serbest duvarında hipokinezi %27, McConnell bulgusu %20, interventriküler septumun düzleşmesi (D bulgusu) %18, 60/60 bulgusu %13, dilate vena cava inferior %13 ve sağ kalpte trombüs %2 oranlarında tespit edilmiştir (84).

2.1.5.4. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

2.1.5.4.1. Akciğer Grafisi

Pulmoner tromboembolide akciğer grafisi sıklıkla anormaldir, ancak bulgular PTE'ye özgü değildir(45). Akciğer grafisi diğer dispne veya göğüs ağrısı nedenlerini dışlamak için yararlı olabilir. Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE'li hastaların yaklaşık %20-25'inde akciğer grafisi normaldir. Ancak akciğer grafisinin normal olması PTE olasılığını dışlamaz.

PTE hastalarının postero-anterior akciğer grafilinde; lineer atelektazi, plevral efüzyon, hampton hörgücü, westermark bulgusu, fleischner bulgusu (ana pulmoner arterin genişlemesi), diyafragma yüksekliği izlenen bulgulardır. Benzer bulgular pnömoni, akciğer maligniteleri, plöritis ve konjestif kalp yetmezliği gibi PTE dışında ki hastalıklarda da izlenebilmesi nedeniyle non spesifiktir.

Tablo 2.7. Pulmoner tromboemboli hastalarında saptanabilecek akciğer grafisi bulguları

- Çizgisel (subsegmental) atelektazi - Plevra sıvısı - Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü) - Diyafragma yükselmesi - Pulmoner arter genişlemesi (Fleischner bulgusu) - Ani damar kesilmesi - Sağ ventriküler belirginleşmesi - Lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı (Westermark işareti) - Palla belirtisi, genişlemiş sağ inen pulmoner arter

2.1.5.4.2. Akciğer Sintigrafisi

Akciğer perfüzyon sintigrafisi, PTE ön tanılı hastalarda uzun yıllar ilk başvuru olan görüntüleme yöntemi olarak kullanılmıştır. Ancak günümüzde tromboembolinin doğrudan gözlenebildiği kontrastlı bilgisayarlı tomografinin kullanıma girmesiyle ikinci seçenek haline gelmiştir. Ancak günümüzde yüksek klinik olasılığa rağmen BT' nin nondiyagnostik sonuç verdiği durumlarda, kontrast allerjisi veya böbrek yetmezliği bulunan hastalarda kullanılması önerilmektedir.

Doğal trombolitik aktiviteye bağlı hızlı pıhtı rezolüsyonu nedeniyle sintigrafi PTE şüpheli hastada ilk 24 saat içinde çekilmelidir. Tanı için sintigrafik sonuçlar klinik skora ile birlikte değerlendirilmelidir.

Eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan, normal akciğer grafisine sahip olan PTE şüpheli hastalarda çekilecek perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması PTE tanısının dışlanması için yeterlidir. Normal perfüzyon sintigrafisi bulguları saptanan PTE şüpheli hastalarda PTE riski %1'in altında bulunmuştur. (50). Klinik olasılık yüksek ise hastalığı dışlamak için ileri inceleme gerekir.

PIOPED çalışmasında yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılığı bulunan PTE şüpheli hastaların %96'sında anjiyografi ile pulmoner tromboemboli saptanmıştır. Bu hastalara antikoagülan tedavi başlanması önerilir. PIOPED çalışmasında PTE şüpheli hastaların yaklaşık %25'inin bu grupta olduğu saptanmıştır. Yüksek olasılıklı sintigrafi bulguları saptanan hastalarda eskiden geçirilmiş PTE öyküsü mevcut veya benzer eski sintigrafik bulgular var ise ya da klinik düşük olasılıklı ise tanı koydurucu değildir (50). Alternatif bir görüntüleme yöntemi (örneğin spiral BT) başvurulmalıdır.

PE şüphesi ile sintigrafi çekilen hastaların yaklaşık %50' sinde düşük-orta olasılıklı (non-diyagnostik) sintigrafi elde edilmektedir. Düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PTE'yi büyük ölçüde dışlar (50). Bunun dışındaki durumlarda ikinci bir görüntüleme yöntemi olan kontrastlı spiral BT önerilir.

Güncel olan ve günümüzde kullanılan Avrupa Nükleer Tıp Rehberinin (2019) kriterleri de V/P sintigrafisi sonuçlarını; PTE var, PTE yok ve PTE için tanısal olmayan değerlendirme olarak sınıflandırmaktadır (85). “The European Association of Nuclear Medicine (EANM)” rehberinin önerdiği kriterler Tablo 2.8 verilmiştir (85).

Tablo 2.8. V/P sintigrafisi değerlendirme kriterleri
Pulmoner tromboemboli var - Pulmoner vasküler anatomi ile uyumlu olarak en az bir segment veya iki alt segmentin V/P uyumsuzluğu (akciğer periferindekama şeklinde defektler)
Pulmoner tromboemboli 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
Pulmoner tromboemboli için tanısal olmayan - Spesifik hastalıklara özgü olmayan yaygın V/P anormallikleri

2.1.5.4.3. Bilgisayarlı Tomografik Pulmoner Anjiyografi (BTPA)

Klinik olarak PTE şüphesi olan, nefesini tutabilen ve kontrast madde kullanılmasına engel allerji ve böbrek yetmezliği gibi durumu olmayan her hastaya pulmoner BT anjiyografi yapılabilir. BTPA ile akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda BTPA'nın daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (85). Kontrastlı BTPA'nın sintigrafiye göre önemli bir avantajı, pulmoner arter dallarındaki trombüsler subsegmenter düzeye kadar görüntülenirken, mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir (86).

Düşük veya orta klinik olasılıklı PTE olgularında BTPA'nın negatif olması PTE'yi dışlamak için yeterlidir. Bu hastalarda BTPA'nın negatif prediktif değeri yüksektir; sırasıyla %96 ve %89 (86). Bu durumda ileri test yapılması önerilmez. Ancak yüksek klinik olasılık

varlığında BTPA'nın negatif prediktif değeri %60'tır (86). Klinik olasılık arttıkça BTPA'nın pozitif prediktif değeri de artar (86). Yüksek klinik olasılığı olan olgularda BTPA negatif ise, PTE ek testler ile (akciğer sintigrafisi, alt ekstremite Doppler incelemesi, gerekirse pulmoner anjiyografi) araştırılmalıdır (36).

Son yıllarda pulmoner BT anjiyografi sırasında, toraks kesitleri sonrasında alt ekstremite kesitleri de alınarak derin ven trombozuna yönelik inceleme yapılabileceğini belirten yayınlar bulunmaktadır. Böylece aynı seansta ek kontrast madde vermeden derin ven trombozu tanısını koymak mümkün olmaktadır. Alt ekstremite USG ile karşılaştırıldığında, BT kesitlerinin derin ven trombozunu belirlemedeki duyarlılığı %94-100 olarak bildirilmektedir (87).

Pulmoner BT anjiyografide PTE bulguları damar duvarı ile dar açı yapan ve lümene projekte olan dolum defektleri akut tromboemboli lehine bulgular iken, damar duvarı ile devamlılık gösteren ve geniş açı yapan tromboemboliler, trombüs içinde rekanalizasyon, arteriyel ağ ve damar çapında %50' den fazla küçülme kronik tromboemboli bulgularıdır. Küçük segmenter dallarda akut- kronik tromboemboli ayırımını yapmak mümkün değildir (88).

Hastanede yatan PTE saptanan hastaların çoğunluğunda BTPA'de en az bir parankimal değişiklik saptanmıştır. En sık görülen değişikliklerin başında plevral tabanlı kama şeklinde parankimal konsolidasyon gelmektedir. Çizgisel bantlar diğer sık görülen bir bulgudur. Şiddetli enfeksiyonlar veya diskoid atelektazilerde benzer görünüm izlenebilir. Diğer parankimal değişiklikler plevral sıvı, buzlu cam görünümü ve oligemidir (89).

BTPA ile pulmoner arterlerin yanı sıra akciğer parankimi, mediasten ve toraks duvarı da değerlendirilebilmektedir. Klinik belirti ve bulguların PTE dışında ki nedenleri BTPA ile %11-33 oranında saptanabilmektedir (90).

Qanadli ve arkadaşlarının belirlemiş olduğu pulmoner arteriyel bilgisayarlı tomografi obstrüksiyon indeksi (PABTOİ) ve pulmoner arteriyel bilgisayarlı tomografi obstrüksiyon indeksi oranı (PABTOİO) kullanılarak PTE'nin şiddeti hesaplanmasına olanak vardır.

Qanadli ve arkadaşlarının belirlediği indekste önce her iki akciğerde pulmoner arterler 10 dala ayrılır. (3 üst lob, 2 orta lob ve lingula, 5 alt lob). Trombüs lokalizasyonuna göre; proksimal pulmoner arterlerde (ana, lobar) trombüs izlendiğinde trombüs distalindeki her bir segmental arter 1 puan kabul edilir ve toplam segmental arter sayısınca puan verilir. Proksimal pulmoner arterlerde trombüs olmayıp segmental arterde izole trombüs görülmesi 1 puan olarak kabul edilir. Damarın tıkanma derecesine göre; arterde dolma defekti komşuluğunda kontrast madde görülmesi durumunda parsiyel, arterin tamamen trombüsle dolu olması, distal pulmoner vasküler yapılarda kontrastlanma olmaması tam tıkaçıcı trombüs

kabul edilerek parsiyel tıkaçıcı trombüsler parsiyel obstrüksiyon, tam tıkaçıcı trombüsler tam obstrüksiyon olarak kabul edilir. Trombüs izlenmemesi durumunda katsayı 0, parsiyel obstrüksiyon bulunması durumunda kat sayı 1, tam obstrüksiyon bulunması durumunda 2 olarak alınır. Pulmoner arteriyel obstrüksiyon indeksi (PAOI); trombüs distalindeki segmental arter sayısı (n: segmenter arter sayısı en az 1 en fazla 20) ile (d: tıkanıklık oranı en az 0, en çok 2) çarpımı ile hesaplanır.

$$PAOI (E) = n \times d$$

PAOI belirlendikten sonra Pulmoner Arteriyel Obstrüksiyon İndeks Oranı (PAOIÖ); Pulmoner arteriyel obstrüksiyon indeksi x 100 / maksimal total skor (40) ile hesaplanır (14).

$$PAOIÖ = E (n \times d) \times 100 / 40$$

2.1.5.4.4. Pulmoner Anjiyografi

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, PTE' nin tanısında lümenin direkt olarak değerlendirilmesini sağlayan ve tromboembolinin varlığını ortaya koyabilen bir görüntüleme yöntemidir. Referans metot olmasından dolayı duyarlılığı ve özgüllüğü kesin olarak bilinmemekle birlikte, çeşitli çalışmalarda pulmoner anjiyografi sonrasında en az 3 ay klinik takipteki duyarlılığı %98, özgüllüğü ise %95 - %98 arasında olduğu saptanmıştır. Ancak bu tanısal testin invaziv olması, pahalı olması, her yerde yaygın bir şekilde kullanılmaması ve radyologların bu tanısal testle ilgili deneyimlerinin giderek azalması gibi nedenlerle günümüzde nadir kullanılmaktadır (91).

2.1.5.4.5. Manyetik Rezonans Anjiyografi

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), gadolinyum kullanılarak anjiyografik görüntüleme elde edilerek pulmoner arterler içindeki trombüsü doğrudan görüntüleyebilir. Görüntü elde etmek için gereken zaman kısadır. MRA ile ilgili çalışmalar ümit verici olsa da düşük duyarlılık, yüksek oranda net olmayan görüntüler ve pek çok merkezde ulaşılamıyor olması gibi nedenlerle henüz klinik pratikte kullanımı için uygun görülmemektedir (92).

2.1.5.4.6. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

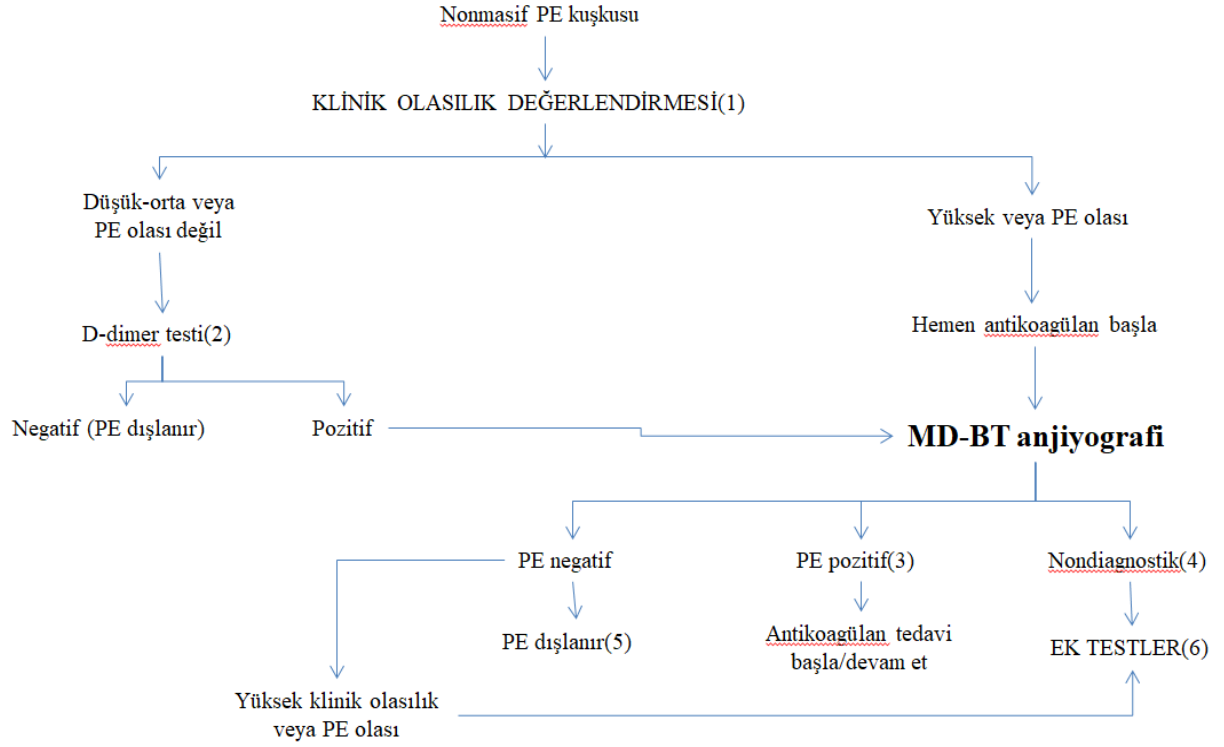
Pulmoner tromboembolisi olduğu kanıtlanmış olguların %70'inde DVT saptanmıştır. Olguların çoğunda PTE, alt ekstremitedeki DVT'den kaynaklanır. Nadiren de üst ekstremitede DVT görülür (çoğunlukla venöz kateterizasyonun ardından). DVT tanısı için kontrast venografi altın standart testtir. Ancak komplikasyonları ve kolay ulaşılabilir olmaması nedeniyle günümüzde, yerini büyük ölçüde alt ekstremitte kompresyon Doppler ultrasonografisi (KDU) almıştır.

Kompresyon Doppler ultrasonografi (KDU) özellikle BTPA kontrendikasyonu olan olgularda ve gebelerde tanı stratejisinde yararlı bir tanı yöntemidir. PTE şüpheli hastada alt ekstremitte KDU pozitif bulunursa, daha ileri bir inceleme yapılmasına gerek duyulmadan antikoagülan tedavi başlanabilir (93). Rezidüel trombüslerin nüks sıklığı ile ilişkili olmaları nedeniyle, sekonder profilaksi sürecinin bitiminde KDU ile rezidüel trombüslerin araştırılması, sekonder profilaksi süresinin belirlenmesinde yararlıdır.

2.1.5.4.7. Konvansiyonel Venografi

Derin ven trombozu tanısında, günümüzde ilerleyen tanı yöntemlerine rağmen, invaziv bir yöntem olan kontrast venografi, alt ekstremitte ve daha üstündeki DVT tanısı için altın standart referans yöntem olarak kullanılır (94). En iyi şartlarda bile ayağın dorsal yüzünden kanül konamayabilir ve bu durumda tetkik yapılamaz. Bunun dışında bol miktarda kontrast madde enjeksiyonun getirdiği riskler vardır ve bu yöntemin kendisi de venöz tromboz riski oluşturabilir (95).

2.1.5.5. TANIYA YÖNELİK DEĞERLENDİRME ALGORİTMA



1- Klinik olasılık değerlendirilmesi için üç seviyeli şema (düşük, orta, yüksek olasılıklı) veya iki seviyeli şema (PE olası değil, PE olası) kullanılabilir.

2- Yüksek duyarlılıklı testler (ELISA gibi) önerilir. Klinik olasılık düşük veya "PE olası değil" ise orta duyarlılıklı testler (Latex, simpli-RED gibi) de kullanılabilir.

3- Multidetektör (MD)-BT anjiyografide segmenter veya daha proksimal düzeyde PE saptanması.

4- Teknik açıdan yetersizlik ya da radyologun kararsız kalması.

5- Klinik olasılık yüksek veya PE olası bulunduğu anda başlanmış olan antikoagülan tedaviyi kesme kararı için ek testlere başvurulabilir (Öneri, bu hastalarda 3 aylık tromboemboli riskinin düşük bulunması nedeniyle tartışmalıdır).

6- V/P sintigrafisi, alt ekstremité KDU, seri Doppler ultrasonografi, pulmoner anjiyografi

Şekil 2.2. Hemodinamisi stabil pulmoner emboli (PE) kuşkulu hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) öncelikli tanı ve tedavi yaklaşım

2.1.5.6. TEDAVİ

2.1.5.6.1. Hemodinamik ve Solunumsal Destek Tedavisi

Hipoksemi, ağır pulmoner tromboemboli (PTE) hastalarında, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu sonucu oluşan, önemli bir komplikasyondur. Bu hastalarda nazal kanül veya yüz maskesi ile oksijen desteği gereklidir. Oksijen tedavisi hipoksemi nedeniyle artan pulmoner vasküler direnç ve sağ ventrikül iskemisinin daha da kötüleşmesini önler. Tedavi saturasyon $\geq$ %90 olacak şekilde uygulanmalıdır (96).

Yüksek riskli PTE'li hastalarda düşük kardiyak output ile sonuçlanan akut sağ kalp yetmezliği mortalitenin sebebidir. Bu hastalarda sıvı tedavisi, hipovolemiyi düzeltmek için dikkatli bir şekilde verilmelidir. Sağ ventrikül diyastol sonu volümünün artması sağ ventrikül iskemisine, interventriküler şifit daha da artmasına neden olarak, sol ventrikülün outputunun azalmasına sebep olabilir. Bu nedenle başlangıç sıvı tedavisi santral venöz basıncın düşük olduğu ($< 12-15$ cmH₂O) durumlarda ≤ 500 mL olacak şekilde 15-30 dakika boyunca verilmelidir. Daha sonraki sıvı desteği hemodinamik ve ekokardiyografik değerlendirmeye göre yapılmalıdır. Santral venöz basıncın normal veya yüksek olduğu hastalarda sıvı yüklenilmesinden kaçınılmalı, vazopressör ve inotrop ajanlar tercih edilmelidir.

Uygun olan hastalarda öncelikle yüksek akımlı nazal oksijen veya noninvaziv mekanik ventilasyon tercih edilmelidir. Mekanik ventilasyonun kaçınılmaz olduğu olgularda, inspiryum sonu plato basıncını < 30 cmH₂O olacak şekilde düşük tidal volüm (yaklaşık olarak 6 mL/kg) kullanılmalıdır (36). Ayrıca sağ ventrikül yetmezliği gelişen hastalarda entübasyon ve anestezi indüksiyonu süresince hipotansiyon oluşma riski veya hipotansiyon sıklığıdır. Bu uygulamalarda bu risk dikkate alınmalıdır.

Yüksek riskli tromboembolilerde sirkülatuvar kollaps veya kardiyak arrest durumlarında veno-arteriyel ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) yardımcı olabilir. ECMO mekanik ventilasyon desteğinin bir alternatif formudur. Beş-on günden uzun kullanımı, kanama ve enfeksiyon başta olmak üzere komplikasyon riskini belirgin arttırdığından, uzmanlaşmış merkezlerde uygulanmalıdır. Tedaviye yanıtızsız ciddi şok veya kardiyopulmoner arrest gelişen PTE'li hastalarda, kateter veya cerrahi embolektomiye hazırlık/zaman kazanma aşamasında düşünülmelidir (97).

Akut PTE kardiyak arrest nedenlerinden biridir. Kardiyak arrest gelişen PTE'li hastalarda trombolitik tedavi düşünülmelidir (98). Trombolitik ilaç uygulanırken de kardiyopulmoner resüsitasyona en az 60-90 dakika devam edilmelidir (97).

2.1.5.6.2. Reperfüzyon ve Trombolitik Tedavi

Özellikle masif, yüksek mortalite riski olan olgularda reperfüzyon tedavisi hayat kurtarıcı olabilmektedir. Sistemik trombolitik tedavi reperfüzyon amaçlı tedavilerin en sık kullanılanıdır. Son yıllarda perkütan kateter ile girişimsel tedaviler giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Perkütan kateter ile girişimsel tedavi ve sistemik trombolitik tedaviden her ikisinin kullanılmadığı veya kullanılıp etkili olmadığı olgularda ise tek seçenek cerrahi embolektomidir.

Sistemik Trombolitik Tedavi

Pulmoner tromboemboli olgularında trombüsü aktif olarak eriten trombolitik ilaçlar, pulmoner perfüzyonda, hemodinamide, gaz değişiminde ve sağ ventrikül fonksiyonlarında hızla düzelme sağlar (99). Bu düzelme semptomların başlamasından itibaren ilk 48 saatte verildiğinde çok daha belirgindir, ancak 14 gün içinde verildiğinde de faydalı olduğu gösterilmiştir (100). Yüksek mortalite riski olan hastalarda trombolitik tedavi ile klinik düzelme ve ekokardiyografi ile 36 saat sonra gösterilen sağ ventrikül düzelmesi trombolitik verilen hastaların %98'inde gösterilmiştir (36). Trombolitik tedavi ile erken dönemde sağ ventrikül disfonksiyonu hızla düzelerek erken mortalite azalır. Ancak uzun dönemde PTE nüksü azalmaz. Bu nedenle trombolitik ilaçların uzun dönemde prognoz ve mortalite üzerine etkileri tartışmalıdır (101). Trombolitik tedavi ile kanama riski antikoagülan tedaviye göre daha yüksektir, bu nedenle gerçek endikasyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Trombolitik tedavi için ana endikasyon; kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun geliştiği (sistolik kan basıncı < 90 mmHg veya gözlem altında 15 dakika içinde arteriyel kan basıncının bazal değere göre ≥ 40 mmHg düşmesi) masif yani yüksek riskli PTE'dir (102). Günümüzde orta riskli hastalarda trombolitik tedaviye; sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan ve kardiyak troponin değerleri artmış orta-yüksek risk grubunda, antikoagülan tedavi altındaki takipte hemodinamik bozukluk gelişmesi halinde başlanması önerilmektedir (36).

Masif PTE'nin tedavisinde kullanılan ve en iyi bilinen trombolitik ilaçlar; streptokinaz, ürokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA)'dür.

Trombolitik tedavinin mutlak ve göreceli kontrendikasyonları Tablo 2.9. 'da verilmiştir (36). Trombolitik tedavinin göreceli kontrendikasyonlarının varlığında, risk-yarar dengesi gözönüne alınarak karar verilmelidir. Mutlak kontrendikasyonlar, hayatı tehdit eden yüksek riskli PTE'de göreceli duruma gelebilir.

Trombolitik tedavi, kanama riskini artırır ve intrakraniyal hemorajiye neden olabilir. Çeşitli çalışmalardan bildirilen kümülatif majör kanama oranı %13 civarındadır (103).

ICOPER (International Cooperative Pulmonary Tromboembolism Registry) çalışmasında majör kanama komplikasyonu %21.7, seçilmiş hasta gruplarında intrakraniyal veya fatal hemoraji %1.8-3'tür (1).

Tablo 2.9. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları

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

2.1.5.6.3. Antikoagülan Tedavi

Antikoagülan tedavi yeni trombüslerin oluşmasını ve dolayısıyla mevcut trombüsün genişlemesini önler. Antikoagülan ilaçlar; standart (anfraksiyone) heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), yeni kuşak oral antikoagülanlar (YOAK), fondaparinuxs, danaparoid ve K vitamini antagonistleridir.

Pulmoner tromboemboli (PTE)'de antikoagülan tedavinin erken başlanması nüksü ve mortaliteyi azaltırken, diğer yandan hastayı kanama riskine sokabilir. Hızlı antikoagülasyon intravenöz SH veya subkutan DMAH veya subkutan fondaparinuxs gibi parenteral antikoagülan ajanlarla sağlanır. Daha sonra tedaviye genellikle oral K vitamini antagonistleri ile devam edilir (104). En az üç ay süresince uygulanan antikoagülan tedavi nüks ve erken mortaliteyi belirgin olarak azaltır. Bu sürece sekonder profilaksi denir.

2.1.5.6.3.1. Standart Heparin

Standart heparin (SH), antikoagülan aktivitesini antitrombine bağlanarak gösterir. Böylece antitrombin yoluyla faktör Xa'yı inaktive eder. Faktör Xa inhibisyonuna karşın, antitrombin aracılı trombin inaktivasyonu için heparin-antitrombin ve trombin kompleksine gereksinim vardır. Heparin antitrombin aracılığı ile etki yaptığından bir indirekt trombin inhibitörü olarak kabul edilmektedir. Heparin-antitrombin kompleksi trombin yanında, FXIa, FXa ve FIXa'yı da inhibe etmektedir. Plazma yarılanma ömrü doza bağlı olarak 30 dakika ile üç saat arasında değişir. İntravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Heparinin intravenöz olarak bir defada yükleme yükleme dozu verildikten sonra sürekli intravenöz infüzyon şeklinde uygulanması tercih edilir.

Heparin, yarı ömrünün kısa olması, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda DMAH'lara göre daha avantajlıdır. Akut masif tromboemboli olgularında trombolitik tedavi sonrasında veya embolektomi uygulanacak hastalarda SH ile intravenöz infüzyon tedavisi tercih edilmelidir.

Başlangıçta yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin intravenöz bolus uygulanır. Ardından, 18 IU/kg/saat veya 1300 IU/saat hızda, %5'lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyona geçilir. Heparinin terapötik indeksi çok dar olduğundan antikoagülan etkisi ve kanama riski, aPTT ile yakından izlenmelidir (105)

Heparin direnci, Venöz tromboemboli tedavisinde hastaların bir bölümünde "kilodan bağımsız olarak" yüksek dozda heparine (> 35000 IU/gün veya 1667 IU/saati aşarsa) ihtiyaç duyulması "heparin direnci" olarak tanımlanır. Başlıca nedenleri arasında artmış heparin klirensi, heparin bağlayan proteinlerde artış, antitrombin eksikliği, fibrinojen ve faktör VIII düzeyinde artış bulunmaktadır. Bu durumda, heparin bağlayıcı proteinlere daha az bağlanmalarından dolayı SH yerine DMAH'lar tercih edilebilir (106).

Tablo 2.10. Heparin tedavisi kontrendikasyonları	
Kesin kontrendikasyonlar - Heparin sodyuma aşırı duyarlılık - Ağır trombositopeni - Dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanama - İntrakraniyal kanama şüphesi	Göreceli kontrendikasyonlar - Hemorajik diyatez - Malign hipertansiyon - Peptik ülser - Göz cerrahisi - Epidural anestezi - Beyin cerrahisi

2.1.5.6.3.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin ortalama molekül ağırlıkları 5000 Da olup, SH'nin depolimerizasyonu ile elde edilirler. Her bir DMAH farklı depolimerizasyon yöntemi ile hazırlandığından farmakokinetik özellikleri ve antikoagülan aktiviteleri de değişkenlik gösterir. DMAH'ların SH'den farkı, faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilmeleridir.

Standart heparin ile karşılaştırıldığında DMAH'ların biyoyararlanımları daha iyi, yarılanma süreleri ise daha uzundur (2-4 kat). Plazma proteinleri ve endotel hücrelerine, makrofajlara daha az bağlanırlar. Trombini Faktör Xa'ya göre daha az inhibe ederler. Eliminasyon yarı ömrü subkutan uygulama sonrası 3-6 saat arasında olup, standart heparinin aksine dozdan bağımsızdır. Bu yüzden DMAH'lar kiloya uygun dozda laboratuvar izlem gerektirmeden uygulanabilir.

Karşılaştırmalı çok sayıdaki çalışmada nüks yönünden DMAH'ların en az SH kadar etkili oldukları bildirilmiştir (107). DMAH'lar subkutan yolla, vücut ağırlığına göre uygulanır. Profilaksi amacıyla kullanılan dozları sabittir. Genellikle günde iki kez verilmekle birlikte günde tek doz uygulanan preparatları da mevcuttur.

Standart heparin ile DMAH'lar arasında hemorajik komplikasyonlar ve mortalite açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (108).

DMAH'lar gebelik dönemi ve emziren annelerde güvenle kullanılabilir.

Tablo 2.11. Düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları	
DMAH	Doz
Enoksaparin	1 mg/kg/12 saat veya 1.5 mg/kg/24 saat (180 mg'ı geçmeyecek)
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 IU'yi geçmeyecek)
Nadroparin	85.5 IU/kg/12 saat veya 171 IU/kg/24 saat
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat
Bemiparin	115 IU/kg/24 saat

2.1.5.6.3.3. Fondaparinuks

Pentasakkarit (fondaparinuks), aktif faktör X'un (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz subkutan uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez. VTE'nin hem profilaksi hem de tedavisinde kullanılabilir. Tedavi dozu 50 kg'ın altında olan hastalarda 5 mg/gün, 50-100 kg arası olan hastalarda 7.5 mg/gün, 100 kg'ın üstünde olan hastalarda 10 mg/gün'dür. SH veya DMAH kullanan hastalarda Heparin ilişkili trombositopeni (HIT) geliştiğinde alternatif tedavilerden biridir. Kanama riski DMAH'lardan daha fazladır ve antidotu yoktur (109).

2.1.5.6.3.4. K Vitamini Antagonistleri

K vitamini antagonistleri (KVA) arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç "varfarin sodyum"dur. K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin [protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X] sentezlerini inhibe ederek etki gösterir. Varfarin etksinin ortaya çıkması için ortalama 36 saatlik süreye gereksinim vardır. Etkinliği INR ile takip edilir ve 2-3 arasında olması hedeflenir (110).

KVA'lar plasentadan kolayca geçtikleri ve teratojenik etkiye sahip oldukları için özellikle ilk trimesterde olmak üzere gebelikte kullanılmaları mutlak kontrendikedir. Emziren annelerde oral antikoagülanlar süte geçer fakat bebekte kanama riski oluşturmaz. Varfarin dozunun günde 15 mg'ın üzerine çıkarılmasına rağmen, bir haftada (toplam 75 mg'ın üzerinde) INR istenilen etkin düzeye ulaşamamış ise varfarin direnci söz konusudur. DMAH veya YOAK'larla devam edilmesi uygun olacaktır (111).

2.1.5.6.3.5. Yeni Kuşak Oral Antikoagülanlar (YOAK)

YOAK'lardan rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban direkt faktör Xa üzerine, dabigatran ise trombin üzerine direkt/selektif olarak inhibitör etki gösterirler (112).

Doğrudan etkili oral antikoagülanlar; oral kullanılmaları, hızlı etki göstermeleri, yarı ömürlerinin kısa olması, sabit dozda kullanılmaları, laboratuvar takibi gerektirmemeleri, hasta uyumunun iyi olması, seyrek intrakraniyal kanama yapmaları, yiyecek ve ilaçlarla etkileşimlerinin az olması gibi avantajlara sahiptirler. Diğer yandan bu ilaçların antidotlarının henüz rutin kullanıma geçmemiş olması, kısa yarı ömürleri nedeniyle bir-iki doz atlandığında etkilerinin kaybolması, geçerliliği ispatlanmış izlem yöntemlerinin bulunmaması; dozlara sıkı uyum gerekmesi, ciddi karaciğer ve renal yetersizlik gibi özel durumlarda net doz ayarlaması ve yönetim algoritmalarına sahip olmamaları en önemli dezavantajlarıdır (113).

Gebelerde ve masif tromboemboli olgularında, yeterli kanıt olmadığından, kullanılmaları henüz önerilmemektedir. YOAK'lar, ileri yaş ve birden fazla komorbiditesi bulunan hastalarda yüksek kanama riski nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır.

2.1.5.7. PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME

Prognostik değerlendirmede çeşitli klinik skorlamalar kullanılmaktadır (6,114). Bu skorlamalar; özellikle bir aylık erken mortalite, nüks ve nonfatal majör kanama gibi komplike klinik seyri tahmin etmede yardımcı olur.

Bunlardan en günceli olan pulmoner tromboemboli şiddet indeksi (PESI)'dir (Tablo 12.2). PESI veya sPESI testleri kullanılarak düşük ve orta riskli hastalar belirlenir. PESI Sınıf I-II veya sPESI =0 hesaplanan hastalar düşük riskli olarak, PESI Sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1 bulunan hastalar orta riskli olarak belirlenir. Orta riskli (submasif) hastalar içinde sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak biyobelirteçleri pozitif olanlar yüksek riskli grupta yer alır. PESI skorlamasında Sınıf I ve II, düşük riskli, ayaktan tedavi edilebilecek grubu belirlemede %97 gibi yüksek negatif prediktif değere sahiptir (12-14).PESI skorlaması ile yapılan doğrulama çalışmasında düşük riskli grupta (Sınıf I ve II) erken mortalite %0.7 ve %1.2 iken, yüksek riskli grupta (Sınıf III-V) sırasıyla %4.8, %13.6 ve %25 olarak bildirilmiştir (10).

Daha az komplike olan ve daha az sayıda parametreyi içeren basitleştirilmiş pulmoner tromboemboli şiddet indeksi (sPESI) de PESI indeksi ile aynı etkinlikte bulunmuştur (115). sPESI'nın = 0 hesaplanması 30 günlük kötü prognoz için düşük riski, sPESI ≥ 1 bulunması ise yüksek riski göstermektedir (Tablo 12.2). sPESI Avrupa Kardiyoloji Derneğinin (European

Society of Cardiology; ESC) prognostik skorlamasıyla karşılaştırıldığında 30 günlük mortaliteyi belirlemede benzer etkinlik göstermiştir (116,117).

Tablo 2.12. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner tromboemboli ağırlık indeksi (PESI)			
	Skor		
Değişken	Orijinal PESI	Basitleştirilmiş PESI (sPESI)	
Yaş > 80 yıl	Yaş/yıl	1	
Erkek cinsiyet	+10		
Kanser varlığı	+30	1	
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1*	
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10		
Kalp hızı ≥ 110 /dakika	+20	1	
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg	+30	1	
Solunum hızı ≥ 30 /dakika	+20		
Vücut ısı < 36°C	+20		
Mental durum değişikliği	+60		
SpO2 < %90	+20	1	
* Kronik kardiyovasküler hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)			
	PESI		sPESI
	Düşük risk Sınıf I: ≤ 65 Sınıf II: 66-85	Orta-Yüksek risk Sınıf III: 86-105 Sınıf IV: 106-125 Sınıf V: > 125	Düşük risk: 0 Yüksek risk: ≥ 1

Akut sağ ventrikül disfonksiyonu, akut PTE’de prognozu belirleyen en önemli faktördür. Sağ ventrikül disfonksiyonunu tanımlamada; sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikül duvarında hipokinezi, interventriküler septumun paradoks hareketi, triküspit yetmezliği, pulmoner arter çapının artışı ve sağ ventrikül diyastol sonu çapının, sol ventrikül diyastol çapına oranının artışı gibi parametreler kullanılmaktadır (36,118). Akut PTE olgularında EKO’da sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ile erken mortalite ve kötü klinik seyir doğru ilişkilidir (119).

Güncel prognostik çalışmalarda çok detektörlü bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA)’de diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının ≥ 0.9 -1 bulunması, üç aylık mortalite artışı ile ilişkilidir (120).

Kardiyak troponinler, miyokard hasarı ve kötü prognozla ilişkili belirteçlerdir (121). Çeşitli meta-analizlerde troponin düzeyi yüksek bulunan hastalarda komplike klinik seyir ve mortalite oranları, troponin düzeyi normal olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (122).

Natriüretik peptidler (BNP, NT-proBNP), akut ve kronik kalp yetersizliğini ve kötü klinik gidişi belirlemek için kullanılan, nörohormonal aktivasyonunu yüksek duyarlılık indikatörlerdir (123).

Kalp tipi yağ asidi bağlayan proteinin (H-FABP) yüksek bulunması miyokard hasarının erken göstergesidir ve mortaliteyi belirlemede troponinlere göre daha değerli bir belirteçtir (124).

Normotansif PTE olgularında; klinik skorlamada yüksek risk saptanması, sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığı veya kardiyak belirteçlerin pozitifliğinin hiçbirisi tek başına, erken kötü prognoz riskini belirlemede yeterli değildir. Bazı kayıt ve kohort çalışmaları, bu yöntemlerin birlikte kullanılması durumunda prognostik değerlendirme sonuçlarının güçleneceğini göstermektedir (124). Çok sayıda çalışmada ekokardiyografi veya BT anjiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu ile miyokard hasar belirteci olan troponin yüksekliği kombinasyonunun, erken mortaliteyi ve kötü klinik seyri belirlemede, tek başına var olmalarına göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (125,126).

Hemodinamik olarak stabil akut semptomatik PTE olgularında en sık kullanılan prognostik faktörler Tablo 12.3’de görülmektedir.

Tablo 2.13. Stabil pulmoner tromboemboli olgularında kullanılan prognostik faktörler	
Klinik parametreler	- PESI skoru - Basitleştirilmiş PESI skoru
Sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri	- Transtorasik ekokardiyografi - BT anjiyografi - BNP, Pro-BNP
Trombotik yük belirteçleri	- Rezidüel DVT - D-dimer
Miyokard hasar belirteçleri	- cTnI veya cTnT - hsTnT - H-FABP
PESI: Pulmoner tromboemboli şiddet indeksi, BT: Bilgisayarlı tomografi, BNP ve Pro-BNP: Beyin natriüretik peptidler, DVT: Derin ven trombozu, cTnI: Kardiyak troponin I, cTnT: Kardiyak troponinT, hsTnT: Yüksek duyarlılık troponin, H-FABP: Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein.	

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışmanın Materyali

Çalışmamız için Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun "21.02.2022" tarih "15" sayılı oturumunun "15/1" sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. 1 Ocak 2017 ve 31 Aralık 2021 tarihleri arasında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisi'nde pulmoner tromboemboli tanısıyla yatarak tedavi alan 18 yaş üstü ve 100 yaş altı 356 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi.

Hastalardan sepsis tablosunda olanlar, hematolojik hastalığı olanlar (anemi, $WBC < 4.0 \times 10^3/\mu L$ veya $> 25.0 \times 10^3/\mu L$), hiperlipidemi tanısı olup antihiperlipidemik tedavi alan hastalar, aktif kanser hastası olup kemoterapi alan hastalar, radyolojisi sub-segment düzeyde pulmoner tromboemboli ve kronik tromboemboli ile uyumlu olan hastalar, pulmoner tromboemboli tanısı alıp laboratuvar ve ekokardiyografi değerlendirmesi yapılamamış olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Çalışmanın Tasarımı ve Yöntemi

Göğüs Hastalıkları servisinde PTE tanısıyla yatan hastaların demografik bilgileri, klinik verileri, laboratuvar sonuçları ve mortalite durumları incelenirken hasta dosyalarından, hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS), e-nabız ve ölüm bildirim sisteminden (ÖBS) sorgulama yapılarak kaydedilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan rutin kan testleri yapılması için numuneler hastalar 24 saat içerisinde alınmıştır. Bu hastaların merkezimizde endikasyon dahilinde bakılan rutin biyokimyasal parametreleri değerlendirilmiştir. Bu parametreler, hemogram (otomatize kan sayım cihazında, XN-1000, Sysmex Corporation, Japonya), biyokimyasal parametreler ve lipid profili (Spektrofotometrik analiz, Beckman Coulter Olympus AU2700 Plus Chemistry Analyzer, Beckman Coulter, Tokyo, Japan) ve C reaktif protein (Nefelometrik yöntem, BN II, Siemens, Munich, Almanya) olup hastanemiz laboratuvarında çalışılmıştır.

Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA) Siemens SOMATOM Sensation 16 tomografi cihazı ile iohexsol etken maddesi kullanılarak kontrastlı kesitler elde edilmiştir.

Tromboz yükü Qanadli indeksi ile değerlendirilmiştir (14). Qanadli indeksi radyoloji uzman hekimi tarafından hesaplanmıştır. Bu yöntemle obstrüksiyon indeksini tanımlamak için her akciğerin arteriyel ağacının 10 segmental arter (üç ila üst lob, iki ila orta ve lingula ve beş ila alt lob) olduğu kabul edilmiş, segmental arterdeki tromboemboli varlığı bir puan olarak

kabul edilmiş, proksimal arter seviyesinde tromboemboli, distal olarak ortaya çıkan segmental arter sayısına eşit bir değerle skorlanmıştır. Tromboz kısmen obstrüktif ise değer faktör 1 ve toplam oklüzyon not edildiğinde faktör 2 ile çarpılmıştır. İzole postsegmental arter trombüsü kısmen tıkanmış segmental arter olarak kabul edilmiş ve bir değer atanmıştır. En yüksek puan 40 olarak elde edilmiştir. PAO₂ elde etmek için, toplam pıhtı skoru maksimum skora bölünerek sonuç 100 ile çarpılmıştır (14).

Pulmoner arter sistolik basıncı (PASB) hastanede yatış sırasında veya başvurudan sonraki 24 saat süre içinde kardiyoloji uzman hekimi tarafından Philips Epiq 7C transtorasik ekokardiyografi cihazı kullanılarak hesaplanmış ve RV dilatasyon-disfonksiyon varlığına bakılmıştır.

Derin ven trombozu (DVT) varlığı araştırmak için yatış sırasında veya başvurudan sonraki ortalama süre 48±24 saat süre içinde radyoloji uzman hekimi tarafından doppler ultrasonografik değerlendirme Toshiba Aplio 500 ultrasonografi cihazı ile yapılmıştır.

Hemodinamik instabiliteyi değerlendirmek için klinik muayeneye ek olarak TA, SPO₂ ve nabız ölçümleri yapılarak hemodinamik bulgular elde edilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, median(min – maks), nominal değişkenler ise frekans ve (%) olarak gösterilmiştir.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile sınıandı.

Gruplarda ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir.

Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken normal dağılım varsayımı sağlanmadığından Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

Değişkenlerin tanısal değeri olup olmadığı test edilirken ROC eğrisi analizi kullanıldı. ROC eğrisi altında kalan alan (EAKA) ile Youden indeks kullanılarak belirlenen optimum kesim noktası sunuldu. Bu kesim noktasına ait tanısal doğruluk ölçütleri olan duyarlılık ve özgüllük değerleri raporlandı.

p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisi'nde pulmoner tromboemboli tanısı yatarak tedavi gören 356 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların yaş ortalaması $68,40 \pm 16,45$ (minimum:24; maksimum:98) yıl, kadın hastaların oranı %57,9 (206), erkek hastaların oranı %42,1 (150)'dir. Hastaların eşlik eden ek hastalıkları incelendiğinde en sık karşılaşılan hastalık ile hipertansiyon (%62,1) ve ikinci sıklıkta ise ile kronik akciğer hastalığı (%37,9)'dur. Hastaların demografik bilgiler ve ek hastalıklarına ait bilgiler Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Tüm hastalara ait demografik bilgiler ve ek hastalıklar

Değişken	n (%)	
Yaş ($\bar{X} \pm S$ yıl)	68,40 $\pm$ 16,45	
Cinsiyet	Kadın	206 (%57,9)
	Erkek	150 (%42,1)
Hastalık Özgeçmişi	HT	221 (%62,1)
	Kr. Ac. Hast.	135 (%37,9)
	KAH	106 (%29,8)
	SVH	97 (%27, 2)
	DM	82 (%23,0)
	KKY	52 (%14,6)
	AF	52 (%14,6)
	Malignite	45 (%12,6)

Tablo 4.2. Tüm hastaların hemodinamik parametrelere ilişkin bulgular

Hemodinamik Parametreler	n (%)
TA (<100 mm Hg)	105 (%29,5)
SPO ₂ (< %90)	190 (%53,4)
Nabız (> 110)	251 (%70,5)

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %29,5’inde kan basıncının (TA) 100 mm Hg basınçtan daha düşük olduğu; %53,4’ünde periferik oksijen saturasyonunun (SPO₂) %90’nın altında olduğu, %70,5’inde ise nabız değerinin 110’dan büyük olduğu bulunmuştur (Tablo 4.2).

Çalışmamızda elde edilen basitleştirilmiş pulmoner tromboemboli şiddet indeksi (sPESI), Pulmoner arteriyel obstrüksiyon indeksi (PAOİÖ), pulmoner arteriyel sistolik basıncı (PASB), ekokardiyografide sağ ventrikül (RV) dilatasyonu-disfonksiyonu, derin ven trombozu (DVT), trombolitik tedavi durumu ve erken mortalite durumuna ait bulgular Tablo 4.3’te sunulmuştur.

Tablo 4.3. Tüm hastalara ait sPESI ve PAOİÖ indeks değerleri, PASB, MHR, EKO-RV, DVT, trombolitik tedavi ve erken mortalite durumuna ilişkin bulgular

	$\bar{X} \pm S$ (Min-Maks)
sPESI	2,33 $\pm$ 1,46 (0-5)
PAOİÖ	38,22 $\pm$ 17,58 (10-80)
PASB	42,21 $\pm$ 15,94 (15-95)
MHR	20,25 $\pm$ 14,04 (0,90-137,27)
	n (%)
RV dilatasyonu-disfonksiyonu	213 (%59,8)
DVT	199 (%56,1)
Trombolitik tedavi	71 (%19,9)
Erken mortalite	47 (%13,2)

Hastaların sPESI indeks değeri 2,33 $\pm$ 1,46; PAOİÖ indeks değeri 38,22 $\pm$ 17,58; PASB değeri 42,21 $\pm$ 15,94 olduğu bulunmuştur. MHR değeri ise 20,25 $\pm$ 14,04 Hastaların %59,8’inde sağ ventrikül dilatasyonu-disfonksiyonu görülmüştür. 356 kişiden doppler USG sonucuna göre 199’unda (%56,1) DVT tespit edilmiştir. Hastaların 71’ine (%19,9) trombolitik tedavi uygulanmıştır. 47 kişi (%13,2) exitus olmuştur.

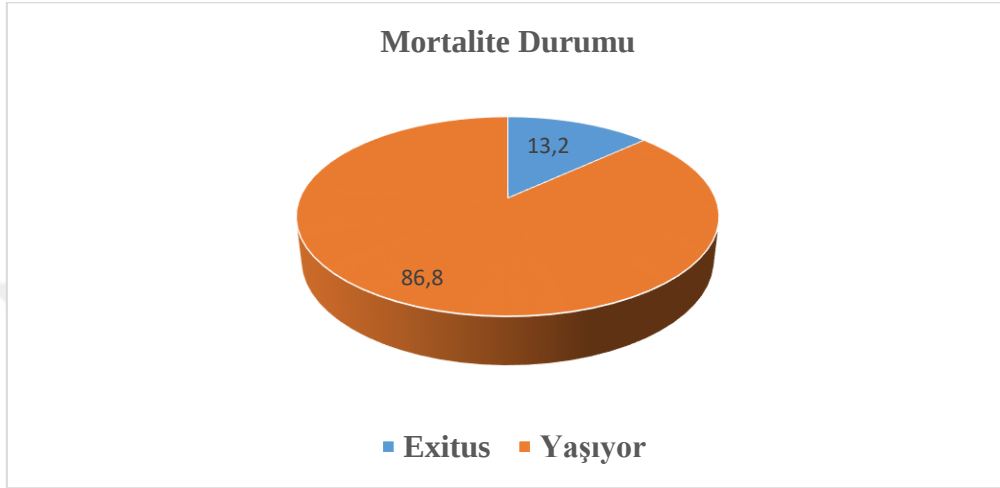
Çalışmada elde edilen rutin kan parametre ve biyokimyasal değerlere ilişkin bulgular Tablo 4.4’te sunulmuştur.

Tablo 4.4. Tüm hastaların laboratuvar değerleri

Parametre	$\bar{X} \pm S$	Referans Aralığı
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	10667,59 $\pm$ 4190,56	4000-11000
HCT (%)	40,33 $\pm$ 5,94	36-48
HGB (g/L)	13,17 $\pm$ 2,11	12-16
MCV (fL)	86,47 $\pm$ 6,32	80-96
MCH (pg)	28,21 $\pm$ 2,62	26-34
MCHC (g/dL)	32,56 $\pm$ 1,67	31-36
RDW (%)	15,06 $\pm$ 2,54	11-14
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	244637,92 $\pm$ 94087,75	150000-450000
MPV (fL)	10,00 $\pm$ 1,06	3-13
PCT (%)	0,24 $\pm$ 0,09	0,17-0,32
PDW (fL)	12,03 $\pm$ 5,62	10,1-16,1
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1927,72 $\pm$ 1279,28	1000-5000
Monosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	765,36 $\pm$ 388,15	100-1000
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	7800,42 $\pm$ 3726,64	200-10000
Eosinofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	126,21 $\pm$ 164,64	0-400
Bazofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	36,55 $\pm$ 34,00	0-200
CRP (mg/L)	65,43 $\pm$ 56,21	0-5
D-Dimer ($\mu\text{g/L}$)	7866,79 $\pm$ 7742,81	0-500
Troponin (ng/L)	66,58 $\pm$ 175,55	10-23
Albumin (g/L)	35,60 $\pm$ 5,59	35-52
Glukoz (mg/dL)	159,31 $\pm$ 73,85	60-100
Üre (mg/dL)	48,85 $\pm$ 26,76	17-43
Kreatinin (mg/dL)	1,08 $\pm$ 0,38	0,8-1,25
ALT (u/L)	38,98 $\pm$ 173,43	0-35
AST (u/L)	52,53 $\pm$ 267,68	0-35
LDH (u/L)	364,76 $\pm$ 227,24	0-248
Na (mmol/L)	137,93 $\pm$ 8,05	135-145
K (mmol/L)	4,33 $\pm$ 0,55	3,5-5,1
Ca (mg/dL)	8,98 $\pm$ 0,71	8,6-10,8
Cl (mmol/L)	103,41 $\pm$ 5,20	101-109
Kolesterol (mg/dL)	189,42 $\pm$ 51,54	0-200
HDL (mg/dL)	42,17 $\pm$ 12,13	40-60
LDL (mg/dL)	119,29 $\pm$ 38,86	0-100
Trigliserit (mg/dL)	147,50 $\pm$ 85,70	0-200

Tablo 4.4'e göre hastalardan elde edilen WBC, HCT, HGB, MCV, MCH, MCHC, PLT, MPV, PCT, PDW, Lenfosit, Monosit, Nötrofil, Eosinofil, Bazofil, Albumin, Kreatinin Na, K, Cl, Ca, Kolesterol, HDL ve Trigliserit değerlerine ait ortalamaların referans aralığında olduğu, RDW, CRP, D-Dimer, Troponin, Glukoz, Üre, ALT, AST, LDH ve LDL değerlerine ait ortalamaların ise referans aralığından yüksek olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda pulmoner tromboemboli tanısı konmuş hastaların erken mortalite durumu değerlendirildiğinde tanıdan sonraki bir ay içerisinde 47 kişi (%13,2) exitus olmuştur (Şekil 4.1), bu hastaların demografik bilgileri ve ek hastalıkları Tablo 4.5'te, hemodinamik parametreler Tablo 4.6'da, sPESI ve PAOİO indeks değerleri, PASB ve MHR bulguları Tablo 4.7'de ve rutin kan parametre ve biyokimyasal değerleri Tablo 4.8 de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Erken dönem mortalite durumu

Tablo 4.5. Exitus olan hastalara ait demografik bilgileri ve ek hastalıklar

Değişken	n (%)
Yaş ($\bar{X} \pm S$ yıl)	75,72 $\pm$ 13,87
Cinsiyet	
Kadın	36 (%76,6)
Erkek	11 (%23,4)
Hastalık Özgeçmişi	
HT	29 (%61,7)
SVH	25 (%53,2)
Kr. Ac. Hast	19 (%40,4)
KAH	12 (%25,5)
AF	11 (%23,4)
KKY	11 (%23,4)
DM	11 (%23,4)
Malignite	8 (%17,0)

Tablo 4.6. Exitus olan hastalara ait hemodinamik parametreleri ilişkin bulgular

Hemodinamik Parametreler	n (%)
TA (<100 mm Hg)	41 (%87,2)
SPO ₂ (< %90)	36 (%76,6)
Nabız (> 110)	45 (%95,7)

Tablo 4.7. Exitus olan hastalara ait sPESI ve PAO₂, PASB ve MHR değerleri

	$\bar{X} \pm S$ (Min-Maks)
sPESI	3,74 $\pm$ 1,19 (1-5)
PAO ₂	47,45 $\pm$ 20,09 (10-80)
PASB	50,74 $\pm$ 14,41 (20-80)
MHR	21,11 $\pm$ 15,09 (7,40-78,93)

Tablo 4.8. Exitus olan hastaların laboratuvar değerleri

Parametre	$\bar{X} \pm S$	Referans Aralığı
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	13127,66 $\pm$ 4886,35	4000-11000
HCT (%)	40,20 $\pm$ 4,99	36-48
HGB (g/L)	12,91 $\pm$ 1,87	12-16
MCV (fL)	87,26 $\pm$ 5,91	80-96
MCH (pg)	28,04 $\pm$ 2,70	26-34
MCHC (g/dL)	32,08 $\pm$ 1,60	31-36
RDW (%)	16,19 $\pm$ 2,80	11-14
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	241914,89 $\pm$ 117181,73	150000-450000
MPV (fL)	10,40 $\pm$ 0,99	3-13
PCT (%)	0,25 $\pm$ 0,11	0,17-0,32
PDW (fL)	12,73 $\pm$ 2,92	10,1-16,1
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	2084,89 $\pm$ 1568,37	1000-5000
Monosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	794,26 $\pm$ 364,33	100-1000
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	9885,32 $\pm$ 5079,04	2000-10000
Eosinofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	81,70 $\pm$ 188,41	0-400
Bazofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	29,49 $\pm$ 18,86	0-200
CRP (mg/L)	87,32 $\pm$ 57,43	0-5
D-Dimer ($\mu\text{g/L}$)	11345,40 $\pm$ 9190,84	0-500
Troponin (ng/L)	110,47 $\pm$ 222,73	10-23
Albumin (g/L)	31,62 $\pm$ 4,77	35-52
Glukoz (mg/dL)	205,55 $\pm$ 104,67	60-100
Üre (mg/dL)	68,49 $\pm$ 35,24	17-43
Kreatinin (mg/dL)	1,18 $\pm$ 0,44	0,8-1,25
ALT (u/L)	98,70 $\pm$ 470,73	0-35
AST (u/L)	159,87 $\pm$ 724,57	0-35
LDH (u/L)	508,70 $\pm$ 475,96	0-248
Na (mmol/L)	139,15 $\pm$ 6,28	135-145
K (mmol/L)	4,47 $\pm$ 0,77	3,5-5,1
Ca (mg/dL)	8,81 $\pm$ 0,66	8,6-10,8
Cl (mmol/L)	104,89 $\pm$ 6,64	101-109
Kolesterol (mg/dL)	179,43 $\pm$ 52,08	0-200
HDL (mg/dL)	37,34 $\pm$ 11,44	40-60
LDL (mg/dL)	114,11 $\pm$ 38,13	0-100
Trigliserit (mg/dL)	150,36 $\pm$ 81,25	0-200

Tablo 4.8'e göre exitus olan hastaların HCT, HGB, MCV, MCH, MCHC, PLT, MPV, PCT, PDW, Lenfosit, Monosit, Nötrofil, Eosinofil, Bazofil, Albumin, Kreatinin, Na, K, Cl,

Ca, Kolesterol ve Triglicerit değerlerine ait ortalamaların referans aralığında olduğu, WBC, RDW, CRP, D-Dimer, Troponin, Glukoz, Üre, ALT, AST, LDH ve LDL değerlerine ait ortalamaların referans aralığından yüksek olduğu, HDL ortalama değerinin ise referans aralığından düşük olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda basitleştirilmiş pulmoner tromboemboli şiddet indeksi ve diğer değişkenler arasındaki doğrusal ilişki olup olmadığını göstermek amacıyla Spearman korelasyon analizi yapılmıştır, bulgular Tablo 4.9’da sunulmuştur.

Tablo 4.9. Basitleştirilmiş pulmoner tromboemboli şiddet indeksi (sPESI) ve diğer değişkenler arasındaki doğrusal ilişki bulguları

	r	p
Yaş	0,458**	0,00
Malignite	0,210**	0,00
Kr. AC. Hast.	0,351**	0,00
HT	0,175**	0,001
WBC	0,115*	0,029
MCHC	-0,106*	0,046
PLT	-0,157**	0,003
PCT	-0,142**	0,007
RDW	0,207**	0,00
Monosit	-0,125*	0,047
CRP	0,171**	0,00
D-Dimer	0,311**	0,00
Troponin	0,167**	0,002
Üre	0,309**	0,00
ALT	0,054	0,311
AST	0,078	0,142
LDH	0,141*	0,026
HDL	-0,192**	0,00
LDL	-0,178**	0,001
T-Kolesterol	-0,179**	0,001
RV dilatasyon-disfonksiyon	0,255**	0,00
PAOİO	0,514**	0,000
PASB	0,575**	0,00
MHR	0,127*	0,02
NLR	0,092	0,08
LMR	-0,056	0,292
PLR	-0,106*	0,47

* $p < 0,05$ güven aralığı ** $p < 0,01$ güven aralığı

Yapılan istatistiki değerlendirme sonucunda; sPESI değerleri ile yaş arasında pozitif yönde orta şiddette korelasyon; PASB ile pozitif yönde orta korelasyon; PAOİO ile pozitif yönde orta korelasyon; malignite ile pozitif yönde zayıf korelasyon; kronik akciğer hastalığı ile pozitif yönde zayıf korelasyon; RDW, D-Dimer, Üre, RV dilatasyon-disfonksiyonu ile pozitif yönde zayıf korelasyon, HT ile pozitif yönde çok zayıf korelasyon; CRP ve Troponin değerleri ile pozitif yönde çok zayıf korelasyon; MCHC, PLT, PCT, HDL, LDL ve Kolesterol değerleri ile negatif yönde çok zayıf korelasyon; %99 güven düzeyinde tespit edilmiştir.

sPESI ile WBC, monosit/HDL oranı ve nötrofil/lenfosit oranları ile pozitif yönde, MCHC ve Monosit arasında ise negatif yönde çok zayıf düzeyde, %95 güven düzeyinde korelasyon bulunmuştur.

sPESI ile ALT, AST, lenfosit/monosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı ile bir korelasyon bulunmamıştır.

PAOİO ve diğer değişkenler arasındaki doğrusal ilişki olup olmadığını tespit etmek amacıyla Spearman korelasyon analizi yapılmış ve bulgular Tablo 4.10'da sunulmuştur.

Tablo 4.10. Pulmoner arteriyal obstrüksiyon indeks oranı (PAOİO) ile diğer değişkenler arasındaki doğrusal ilişki bulguları

	r	p
Yaş	0,80	0,13
Malignite	0,114*	0,03
Kr. AC. Hast.	- 0,161**	0,00
HT	- 0,035	0,51
WBC	0,080	0,09
MCHC	0,158*	0,03
PLT	-0,184**	0,00
PCT	-0,168**	0,001
RDW	-0,063	0,23
Monosit	0,152**	0,004
CRP	0,115*	0,03
D-Dimer	0,331**	0,00
Troponin	0,197**	0,002
Üre	0,136**	0,01
ALT	-0,002	0,97
AST	-0,006	0,91
LDH	0,121*	0,023
HDL	-0,143**	0,007
LDL	-0,034	0,525
T-Kolesterol	-0,004	0,942
sPESI	0,514**	0,00
RV dilatasyon-disfonksiyon	0,247**	0,00
PASB	0,575**	0,00
MHR	0,142*	0,007
NLR	-0,018	0,74
LMR	0,050	0,35
PLR	-0,201**	0,00

* $p < 0,05$ güven aralığı ** $p < 0,01$ güven aralığı

Tablo 4.10'a göre Pulmoner Arteriyal Obstrüksiyon İndeks Oranı ve diğer değişkenler arasındaki doğrusal ilişkiler değerlendirildiğinde PAOİO ile PASB ve sPESI arasında pozitif yönde orta korelasyon, D-Dimer, RV dilatasyon-disfonksiyon arasında pozitif yönde zayıf korelasyon, platelet/lenfosit oranı arasında negatif yönde zayıf korelasyon, monosit/HDL oranı arasında pozitif yönde çok zayıf korelasyon, monosit, troponin ve kreatinin arasında pozitif yönde çok zayıf korelasyon, kronik akciğer hastalığı, PLT, PCT ve HDL arasında negatif yönde çok zayıf korelasyon, %99 güven düzeyinde tespit edilmiştir.

PAOİÖ ile malignite, CRP ve LDH değerleri arasında pozitif yönde çok zayıf şiddette korelasyon %95 güvenle belirlenmiştir.

PAOİÖ ile yaş, HT, WBC, RDW, ALT, AST, LDL, Kolesterol, nötrofil/lenfosit ve nenfosit/monosit oranları arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Exitus olan hastalar ile taburcu olan hastaların pulmoner arteriyel obstrüksiyon indeksi oranı (PAOİÖ), pulmoner arteriyel sistolik basıncı (PASB) basitleştirilmiş pulmoner tromboemboli şiddet indeksi (sPESI) ve monosit/HDL oranı (MHR) değerleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmış, exitus olan hasta değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Exitus olan hastalar ile taburcu olan hastaların PAOİÖ, PASB, sPESI ve MHR değerlerinin karşılaştırması

	Mortalite durumu	n	Medyan	IQR	p değeri*
PAOİÖ	Exitus	47	50,00	30	0,001
	Taburcu	309	35,00	25	
PASB	Exitus	47	55,00	30	<0,001
	Taburcu	309	40,00	25	
sPESI	Exitus	47	4,00	4	<0,001
	Taburcu	309	2,00	2	
MHR	Exitus	47	21,11	20,15	0,043
	Taburcu	309	16,54	13,28	

Mann Whitney U testi

IQR: Çeyrekler aralığı

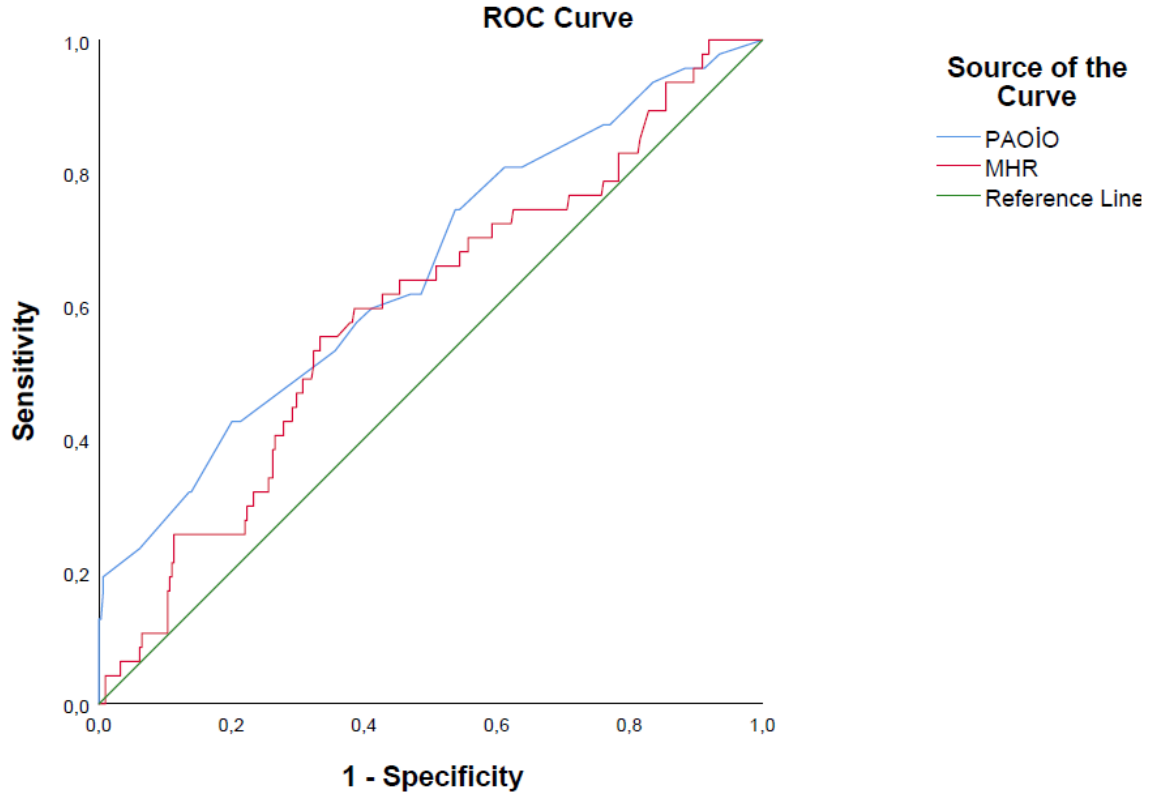
* $p < 0,05$

PAOİÖ ve MHR parametreleri için ROC analizi yapıldı. Her iki değişken için de eğri altında kalan en yüksek değerler gözlendi. Değişkenlerin AUC değerleri 0,6 civarındaydı. Bu değerler PAOİÖ ve MHR parametrelerinin pozitif sınıf ile negatif sınıf arasında ayırım yapma kapasitesinin zayıf olduğunu göstermiştir. PAOİÖ parametresi için kesme noktası 53,75 olarak belirlendi, bu kesme değeri için PAOİÖ değişkeni exitus olma durumunu %42,6 duyarlılık ve %79,9 özgüllük ile belirleyebilmektedir. MHR değişkeni için kesim noktası 32,61 olarak belirlendi, bu kesme değeri için MHR değişkeni exitus olma durumunu %25,5 duyarlılık ve %88,7 özgüllük ile belirleyebilmektedir.

Tablo 4.12. PAOİO ve MHR parametreleri için ROC analizleri

Değişken	AUC	<i>p</i>	%95 güven aralığı	
			Alt limit	Üst limit
PAOİO	0,651	0,001	0,563	0,739
MHR	0,592	0,043	0,504	0,680

AUC: Eğri altında kalan alan



Şekil 4.2. PAOİO ve MHR için ROC analiz grafiği

5. TARTIŞMA

Pulmoner tromboemboli (PTE) hayatı tehdit eden, mortalitesi %15-20 civarında olan, erken tanı konulmadığında mortalitesinin yükseldiği ciddi bir hastalıktır (1). Pulmoner tromboemboli hastalarında klinik risk değerlendirmesi için bilgisayarlı tomografi, pulmoner anjiyografi, ekokardiyografi klinik skorlama sistemleri ve biyobelirteçler kullanılmaktadır (3). Akut pulmoner tromboemboli erken tanısı için kullanımı kolay, uygun maliyetli, yüksek spesifikliğı ve hassasiyeti olan laboratuvar testlerine çoğunlukla ihtiyaç duyulmakta ve erken tanı ile mortalite oranları düştüğü belirtilmektedir (4).

Pulmoner tromboemboli tanısı prognozu göstermek için bugüne kadar yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip doğrulanmış bir biyobelirteç bulunamamıştır. Küçük hastanelerde veya kliniklerde bile PTE'li hastaları doğru şekilde tanımlayabilecek basit ve güvenilir noninvaziv testler geliştirme ihtiyacı bulunmaktadır. Çeşitli çalışmalarda PTE tanısı ve hastalığın şiddetini belirlemek için RDW, PDW, PLR, NLR, MPV/P, MHR gibi değerler incelenmiştir.

Çalışmamızda BTPA ile PTE tanısı alan hastalarda radyolojik olarak PAOI ölçümü yapılarak ve MHR değerleri değerlendirilerek, bu parametrelerin prognozu göstermedeki yeri ve birbiri ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir.

Klinik veriler, çoğu pulmoner tromboemboli vakasının genellikle 60 ile 70 yaşlarında ortaya çıktığını gösterirken otopsi verileri, en yüksek insidansın 70 ile 80 yaşındaki bireyler arasında olduğunu göstermiştir (1,127). Parlak ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif çalışmasında yeni PTE tanısı konan 45 hastanın ortalama yaşını 59.66 ± 19.29 yıl olarak tespit etmiştir (128). Jarman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yaşa göre ayarlanmış genel PTE insidansı kadınlarda ve erkeklerde benzer olduğu ancak kadınlarda erken ve orta erişkinlik döneminde (20-40 yaş) göreceli PTE oranları daha yüksek; erkekler 60 yaşından sonra daha yüksek PTE oranlarına sahip olduğu belirtilmiştir (129). Kadınlar PTE için erkeklerden çok daha yüksek oranlarda test edildiğı, ancak bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi yapılan kadınlara nihayetinde erkeklerden %35-55 daha az sıklıkla PTE teşhisi konduğu, PTE tanısı konanlar arasında, kadınların hipotansiyon ve sağ ventrikül disfonksiyonu belirtileri gibi ciddi klinik özelliklere sahip olma olasılığı daha yüksek olduğu ve PTE şiddeti kontrol edildiğinde, kadınların tromboliz gibi reperfüzyon tedavileri alma olasılığı daha düşük olduğu belirtilmiştir (129).

Çalışmamızda, pulmoner tromboemboli tanısı konulan hastaların yaş ortalaması $68,40 \pm 16,45$ (minimum:24; maksimum:98) yıl olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen

hastaların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında kadın hastaların oranı %57,9 (206 kişi), erkek hastaların oranı %42,1 (150 kişi) olarak tespit edilmiştir. Exitus olan hastalarda yaş ortalaması 76,00±14,70 yıl; cinsiyet dağılımları %76,6 (36 kişi) kadın ve %23,4 (11 kişi) erkek olarak bulunmuştur.

Literatür bulguları ile çalışmamız karşılaştırıldığında literatürde belirtilen hasta yaş ortalamasının literatür bulgularıyla benzerlik taşıdığı, Jarman ve arkadaşları tarafından kadınların PTE tanısında 60 yaş üzerinde erkeklerden yüksek hastalık oranına sahip olmasının seçilen örnekler bazında değişebileceğinin, bunun yanı sıra Barco ve arkadaşlarının belirttiği gibi 2016 yılından bu yana artan kanser ve solunum yolları hastalıkları nedeniyle pulmoner tromboemboli vakalarının artışında tüm yaş gruplarının etkilendiği düşünülmektedir. Exitus olanların yaş ortalamasının hastalığın tespitinden sonra yaşayanlardan daha yüksek olduğu bu durumun yaşa bağlı olarak mortalitede artış görüldüğünü göstermektedir (130).

Alp ve arkadaşları tarafından yapılan PTE vakaları üzerine yapılan çalışmada hasta özgeçmişlerinde KKY %10, DM %14, HT %62, SVH %10, KAH %16 olarak tespit edilmiştir (131). Akpınar tarafından yapılan çalışmada hasta özgeçmişlerin Kardiyovasküler hastalıklar (KAH, HT, KKY) %47, DM %19, Kr. AC. Hast. %19, diğer hastalıklar %7 olarak belirtilmiştir (132).

Her ne kadar Alp ve arkadaşları; Akpınar tarafından yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olsa da hastaların özgeçmişinde olan hastalıklar pulmoner tromboemboli oluşumunu etkilemektedir. Bunun yanı sıra Barco ve arkadaşlarının belirttiği gibi m ve solunum yolları hastalıklarındaki artışla beraber pulmoner tromboemboli vakaları da artmakta olup hatta 30 gün içinde exitus oluşabilmektedir. (130).

Çalışmamızda da hastalık özgeçmişlerine ilişkin olarak hastaların %12,6'sı malignite, %37, 9'si kronik akciğer hastalığı (Kr. AC. Hast.), %14,6'sında konjestif kalp yetmezliği (KKY), %29,8'inde koroner arter hastalığı (KAH), %14,6'sinde atriyal fibrilasyon (AF), %62,1'inde hipertansiyon (HT), %23'ünde Diabetes mellitus (DM), %27,2'sinde serebro vasküler hastalık (SVH) rahatsızlıkları geçirmişlerdir. Exitus olanlarda %17,0'ında malignite, %40,4'ünde Kr. AC. Hast., %23,4'ünde KKY, %25,5'inde KAH, %23,4'ünde AF, %61,7'sinde HT, %23,4 DM ve %53,2'sinde SVH'ya bağlı hastalıklar ile ilgili özgeçmişleri bulunduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda da literatürde olduğu gibi en yüksek orana sahip hastalık geçmişi etkisi hipertansiyonda görülmüştür. Bu durum HT hastalığının yaşla beraber daha yaygın olduğuna bağlanmıştır.

Günay Okçu tarafından yapılan çalışmada %41,9'u dakikada nabız sayısı 110'nun üzerinde, %14'ünün arteriyel sistolik kan basıncı 100 mm Hg'nin altında olup, %41,9 arteriyel kan gazında oksijen saturasyon %'si 90'ın altında olduğu tespit edilmiştir (133). Altay tarafından yapılan çalışmada kan basıncı ortalaması 131,50±33,373 mm Hg, diyastolik kan basıncının ortalaması 80,00±23,981 mmHg, nabız 100,00±29,094 atım/dk, periferik oksijen saturasyonu %95,00±9,428 olarak bulmuştur (134). Alp ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kan basıncı ortalamasını 120, nabız ortalamasını 108 tespit etmiştir (132).

Çalışmamızda %29,5'inde kan basıncı 100 mm Hg basınçtan daha düşük olduğu; %53,4'ünde periferik oksijen saturasyonu %90'nın altında olduğu, %70,5'inde ise nabız değerinin 110'dan büyük olduğu bulunmuştur. Exitus olan hastalara ait hemodinamik parametreleri ilişkin bulgulara bakıldığında %87,2'sinde kan basıncı 100 mm Hg basınçtan daha düşük olduğu; %76,6'sinde periferik oksijen saturasyonu %90'nın altında olduğu, %95,7'sinde ise nabız değerinin 110'dan büyük olduğu bulunmuştur. Literatür bulguları çalışma bulgularına benzemekte olup exitus olanlarda kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonun daha düşük olduğu, nabız oranlarının yüksek olduğu tespit edilmiş bu parametrelerin ise yüzdelik dilim olarak arttığı gözlemlenmiştir.

Yüzgeç tarafından pulmoner tromboemboli hastalarında yaptığı çalışmada sPESI ortalaması 1,87±1,16 (0-4) olarak bulunmuştur (135). Alp ve ark tarafından yapılan çalışmada mortalite durumunda (exitus) 2,20±1,13 yaşayanlarda ise 1,20±1,09 sPESI indeks değeri elde edilmiştir (226). Akyol ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sPESI değerleri yaşayan hastalara 1,76±0,86 exitus olmuş hastalarda 2,3±1,09 olarak saptanmıştır (132).

Çalışmamızda da sPESI indeks değeri 2,33±1,46 exitus olanlarda ise 3,74±1,19 olarak bulunmuştur. Literatürde tespit edilen bulgular çalışma bulgularıyla karşılaştırıldığında çalışmada elde edilen sPESI değerlerinin hem toplamda hem de exitus olanlarda yüksek olduğu saptanmıştır.

Büber ve arkadaşları tarafından pulmoner tromboemboli hastalarında yaptıkları çalışmada PTE grubunun ortalama PAO₂ 39,41± 23,12 (2,5-100) olarak bulunmuştur (136). Duran Memiş ve arkadaşları tarafından yapılan pulmoner tromboemboli tanısı alan hastalarda PAO₂ indeks değeri 33,54±18,14 olarak saptanmıştır (137).

Çalışmamızda pulmoner tromboemboli tanısı alan hastalarda PAO₂ değeri 38,2163±17,58 olarak bulunmuş ve exitus olan hastalarda PAO₂ indeks değeri 50,33±19,79 (10-80) olarak tespit edilmiştir. Literatürde tespit edilen bulgular çalışma bulgularıyla karşılaştırıldığında Büber ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya benzemekle birlikte Memiş ve arkadaşları tarafından yapılmış araştırmada elde edilen PAO₂ değerlerinden

yüksek olduğu saptanmıştır. Exitus durumunda PAO₂ değeri tüm bulgulardan yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Normal pulmoner arter sistolik basıncı 20 mm Hg veya daha azdır ve normal ortalama (ortalama) pulmoner arter basıncı 12 mm Hg'dir bir dizi hastalık süreci pulmoner dolaşımı etkiler ve pulmoner arterlerdeki ve sağ ventriküldeki basınç seviyelerini arttırmaktadır (138).

Çalışmamızda PASB değeri ise $42,2051 \pm 15,94$ olduğu ve exitus olanlarda $52,33 \pm 13,75$ olduğu bulunmuştur.

Araştırmalarda kardiyovasküler hastalık şiddetini belirlemek için RDW, PDW, PLR, NLR, MPV, MPV/P, MHR tetkikleri incelenmiş (139) bunun yanı sıra LMR, HDL, LDL, D-Dimer, lenfosit, trombosit, nötrofil sayıları, trigliserit, glikoz, kolesterol gibi parametreler değerlendirilmiştir (131).

Çalışmamızda hastaların WBC, HCT, HGB, MCV, MCH, MCHC, PLT, MPV, PCT, PDW, Lenfosit, Monosit, Nötrofil, Eosinofil, Bazofil Albumin, Kreatinin Na, K, Cl, Ca, Kolestrol ve Trigliserit değerlerine ait ortalamalar referans aralığında olduğu belirlenmiştir. RDW, CRP, D-Dimer, Troponin, Glukoz, Üre, ALT, AST, LDH ve LDL değerlerine ait ortalamalar referans aralığından yüksek olduğu bulunmuştur. Exitus olan hastalara ait rutin kan parametre ve biyokimyasal değerlere ilişkin bulgular değerlendirildiğinde HCT, HGB, MCV, MCH, MCHC, PLT, MPV, PCT, PDW, Lenfosit, Monosit, Nötrofil, Eosinofil, Bazofil Albumin, Kreatinin Na, K, Cl, Ca, Kolesterol ve Trigliserit değerlerine ait ortalamalar referans aralığında olduğu belirlenmiştir. WBC, RDW, CRP, D-Dimer, Troponin, Glukoz, Üre, ALT, AST, LDH ve LDL değerlerine ait ortalamalar referans aralığından yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak HDL değerlerine ait ortalama referans aralığından düşük olduğu saptanmıştır.

Kan parametrelerinin pulmoner tromboembolide bir belirteç olarak kullanabilmek için sPESI ve PAO₂ değerlerinin birbiri ve diğer parametreler ile korelasyonu değerlendirilmiştir.

sPESI değerleri ile yaş arasında pozitif yönde orta şiddette korelasyon; PASB ile pozitif yönde orta korelasyon; PAO₂ ile pozitif yönde orta korelasyon; malignite ile pozitif yönde zayıf korelasyon; kronik akciğer hastalığı ile pozitif yönde zayıf korelasyon; RDW, D-Dimer, Üre, RV dilatasyon-disfonksiyonu ile pozitif yönde zayıf korelasyon, HT ile pozitif yönde çok zayıf korelasyon; CRP ve Troponin değerleri ile pozitif yönde çok zayıf korelasyon; MCHC, PLT, PCT, HDL, LDL ve Kolesterol değerleri ile negatif yönde çok zayıf korelasyon; %99 güven düzeyinde tespit edilmiştir.

sPESI ile WBC, monosit/HDL oranı ve nötrofil/lenfosit oranları ile pozitif yönde, MCHC ve Monosit arasında ise negatif yönde çok zayıf düzeyde, %95 güven düzeyinde korelasyon bulunmuştur.

sPESI ile ALT, AST, lenfosit/monosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı ile bir korelasyon bulunmamıştır.

Pulmoner Arteriyal Obstrüksiyon İndeks Oranı ve diğer değişkenler arasındaki doğrusal ilişkiler değerlendirildiğinde PAOİO ile PASB ve sPESI arasında pozitif yönde orta korelasyon, D-Dimer, RV dilatasyon-disfonksiyon arasında pozitif yönde zayıf korelasyon, platelet/lenfosit oranı arasında negatif yönde zayıf korelasyon, monosit/HDL oranı arasında pozitif yönde çok zayıf korelasyon, monosit, troponin ve kreatinin arasında pozitif yönde çok zayıf korelasyon, kronik akciğer hastalığı, PLT, PCT ve HDL arasında negatif yönde çok zayıf korelasyon, %99 güven düzeyinde tespit edilmiştir.

PAOİO ile malignite, CRP ve LDH değerleri arasında pozitif yönde çok zayıf şiddette korelasyon %95 güvenle belirlenmiştir.

PAOİO ile yaş, HT, WBC, RDW, ALT, AST, LDL, Kolesterol, nötrofil/nenfosit ve nenfosit/monosit oranları arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Wang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada pulmoner tromboemboli ile çoklu faktörler arasındaki ilişki üzerine yaptığı analizde PTE' nin HDL ile negatif, trigliserit ve CRP ile pozitif bir korelasyona sahip olduğu saptanmıştır (140).

Çalışmamızda ise benzer şekilde HDL değerinin düşük, CRP ve trigliserit yüksek olarak bulunmuştur.

Kırhan ve Hocanlı yaptıkları çalışmada monosit/HDL oranı ile akut pulmoner tromboemboli şiddeti ve PESI testi arasında pozitif yönlü olduğunu ancak korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (141).

Karahan ve Okuyan tarafından yapılan çalışmada ölen hastalarda sağ kalanlara göre monosit/HDL oranı daha yüksek olduğu tespit edilmiş, PTE şiddeti ve mortalite durumu için kullanılabileceği belirtilmiştir (142).

Avcı ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada pulmoner tromboemboli tanısı alan hastalarda monosit/HDL kolesterol oranının hastane içi mortaliteyi öngörmedeki etkinliğini aratırmayı amaçlamıştır (143). Bu kapsamda hastane acil servisinde pulmoner tromboemboli tanısı konan 269 hasta çalışmaya dahil edilmiş, retrospektif olarak yapılmış, Pulmoner Tromboemboli Şiddet İndeksi (PESI), Monosit sayısı ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) değerleri belirlenmiştir. Hastaların MHR değerleri hesaplanarak, MHR'nin mortaliteyi öngörmedeki etkinliği de araştırılmıştır. Hastaların ortalama yaşı 64.51 ± 12.4 yıl

bulunmuş, PESI, monosit sayısı ve MHR, mortalitesi olan grupta mortalitesi olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (143). HDL değerleri mortalite grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu MHR cut off değerinin hassasiyeti %89,3, özgünlüğü %82,0 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak, akut pulmoner tromboemboli tanısı konan hastalarda mortalite tahmini için öngörücülerin kullanılması, tedavi modalitelerinin daha hızlı uygulanması için önemli olduğu; hemogram parametreleri ve biyokimyasal sonuçlara göre MHR değerlerinin güçlü bir prediktör olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (143).

Çalışmamızda monosit/HDL oranı ile PESI sonucu ve PAO₂/iO₂ indeks değerleri korelasyon analizinden elde edilen sonuçlar Kırhan ve Hocanlı yaptığı çalışmayla kısmen farklı olup; çalışmamızda monosit/HDL oranı ile sPESI sonucu ve PAO₂/iO₂ indeks değerleri arasında istatistiksek olarak sPESI’de ($r=0,127$ $p=0,02$), PAO₂/iO₂’de ise ($r=0,1142$ $p=0,007$) tespit edilmiştir. Bu değerler çalışmamızda monosit/HDL oranı ile PESI sonucu ve PAO₂/iO₂ ilişkisinin istatistiksek olarak anlamlı pozitif yönde çok zayıf düzeyde saptanmıştır. Daha fazla boylamsal çalışmaya ve diğer parametrelerle olan ilişkilerin test edilmesinin ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

Sharifi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada pulmoner tromboemboli hastalarında hemodinamik instabilitesi olanlarda tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite %14 olarak bulunmuştur (144).

Çalışmamızda dahil edilen akut pulmoner tromboemboli tanısı konmuş hastaların exitus olma durumu değerlendirildiğinde 47 hastanın (%13,2) exitus olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamız Sharifi ve arkadaşları tarafından bulunan bulgular ile çalışma kapsamında elde edilen mortalite durum bulguları benzerdir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız sonuçlarına göre PTE’li hastalarda trombüs yükünü belirleyen Pulmoner Arteriyal Obstrüksiyon İndeks Oranı (PAOİO) ve PTE’ de prognozu gösteren monosit/HDL oranı (MHR) değerleri arasında pozitif yönde çok zayıf şiddette korelasyon olduğu belirlenmiştir. Bu parametreler erken dönem exitus olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

PAOİO ve MHR parametrelerinin pozitif sınıf ile negatif sınıf arasında ayırım yapma kapasitesinin zayıf olması sebebi ile bu değerlerin erken dönem mortaliteyi belirlemede sınırlı derecede katkısı vardır. Bunu kanıtlamak için daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Saygılarımla...



7. KAYNAKÇA

1. Goldhaber, S. Z., Visani, L., & De Rosa, M. (1999). Acute pulmonary thromboembolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Thromboembolism Registry (ICOPER). *The Lancet*, 353(9162), 1386-1389.
2. Remy-Jardin, M., Remy, J., Deschildre, F., Artaud, D., Beregi, J. P., Hossein-Foucher, C., Duhamel, A. (1996). Diagnosis of pulmonary thromboembolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology*, 200(3), 699-706.
3. Wells, P. S., Anderson, D. R., Rodger, M., Stiell, I., Dreyer, J. F., Barnes, D., Kovacs, M. J. (2001). Excluding pulmonary thromboembolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary thromboembolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Annals of internal medicine*, 135(2), 98-107.
4. Çildağ, M. B., Gök, M., & Karaman, C. Z. (2017). Pulmonary artery obstruction index and right ventricular dysfunction signs in initial and follow up pulmonary computed tomography angiography in acute pulmonary thromboembolism. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 11(7), TC21.
5. Carson, J. L., Kelley, M. A., Duff, A., Weg, J. G., Fulkerson, W. J., Palevsky, H. I., & Terrin, M. L. (1992). The clinical course of pulmonary thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 326(19), 1240-1245.
6. Wicki, J., Perneger, T. V., Junod, A. F., Bounameaux, H., & Perrier, A. (2001). Assessing clinical probability of pulmonary thromboembolism in the emergency ward: a simple score. *Archives of internal medicine*, 161(1), 92-97.
7. Qanadli SD, Hajjam M, Mesurolle B, et al. Pulmonary thromboembolism detection: Prospective evaluation of dual- section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology* 2000; 217: 447-455.
8. Celik, A., Ozcan, I. T., Gündes, A., Topuz, M., Pektas, I., Yesil, E., & Cin, V.G. (2015). Usefulness of admission hematologic parameters as diagnostic tools in acute pulmonary thromboembolism. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 31(3), 145-149.
9. Telo, S., Kuluöztürk, M., Deveci, F., & Kirkil, G. (2019). The relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and pulmonary thromboembolism severity in acute pulmonary thromboembolism. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*, 38(1), 4-9.

10. Ertem, A. G., Yayla, C., Acar, B., Kirbas, O., Unal, S., Uzel Sener, M., ... &Topaloglu, S. (2018). Relation between lymphocyte to monocyte ratio and short-term mortality in patients with acute pulmonary thromboembolism. *The clinical respiratory journal*, 12(2), 580-586.
11. Kowalski, J., Jędrzejczyk, J. T., Barylski, M., Ciećwierz, J., Sienkiewicz, M., &Kowalczyk, E. (2016). Value of D-dimer and HDL cholesterol concentrations in predicting the occurrence of acute pulmonary thromboembolism. *Polski Merkurusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 40(239), 283-287.
12. Choudhury, G., &MacNee, W. (2017). Role of inflammation and oxidative stress in the pathology of ageing in COPD: potential therapeutic interventions. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 14(1), 122-135.
13. Efe, T. H., Arslan, E. D., Ertem, A. G., Yayla, Ç., Felekoğlu, M. A., &Inci, S. (2016). The prognostic value of the Monocyte/HDL ratio in predicting short-term mortality in patients with acute pulmonary thromboembolism. *Kosuyolu Heart Journal*; 19: 149-53.
14. Qanadli, S. D., El Hajjam, M., Vieillard-Baron, A., Joseph, T., Mesurole, B., Oliva, V. L., Lacombe, P. (2001). New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary thromboembolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *American Journal of Roentgenology*, 176(6), 1415-1420.
15. Akgedik, R., Karamanli, H., Kurt, A. B., & Günaydın, Z. Y. (2018). Usefulness of admission red blood cell distribution width as a predictor of severity of acute pulmonary thromboembolism. *The Clinica Respiratory Journal*, 12(2), 786-794.
16. Apfaltrer, P., Henzler, T., Meyer, M., Roeger, S., Haghi, D., Gruettner, J., &Fink, C. (2012). Correlation of CT angiographic pulmonary artery obstruction scores with right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary thromboembolism. *European journal of radiology*, 81(10), 2867-2871.
17. Attinà, D., Valentino, M., Galiè, N., Modolon, C., Buia, F., de Luca, F., Zompatori, M. (2011). Application of a new pulmonary artery obstruction score in the prognostic evaluation of acute pulmonary thromboembolism: comparison with clinical and haemodynamic parameters. *La radiologia medica*, 116(2), 230-245.
18. Martinez, J. L. A., Sánchez, F. J. A., Echezarreta, M. A. U., García, I. V., &Álvaro, J. R. (2016). Central versus peripheral pulmonary thromboembolism: analysis of the impact on the physiological parameters and long-term survival. *North American journal of medical sciences*, 8(3), 134.

19. Jiménez, D., Aujesky, D., &Yusen, R. D. (2010). Risk stratification of normotensive patients with acute symptomatic pulmonary thromboembolism. *British journal of haematology*, 151(5), 415-424.
20. Li, B., Li, W., Li, X., &Zhou, H. (2017). Inflammation: a novel therapeutic target/direction in atherosclerosis. *Current pharmaceutical design*, 23(8), 1216-1227.
21. Uresandia F, Blanquer J, Conget F. Guidelines for the Diagnosis, Treatment, and follow up of Pulmonary Thromboembolism *Arch Bronconeumol* 2004;40: 580-594.
22. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism *Circulation* 2003; 107: 14-18
23. Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary thromboembolism *Chest* 1999;116: 903-8.
24. Monreal M, Ruiz J, Fraile M, Bonet M, Davant E, Muchart J, P et al. Prospective study on the usefulness of lung scan in patients with deep vein thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 2001; 85: 771-4
25. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary thromboembolism 1979 to 1998 *Am J Cardiol* 2004; 93:1197-9.
26. Cushman M, Tsai AW, White RH, F et al. Deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology *Am J Med* 2004; 117; 19-25.
27. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG P, et al Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis Warfarin optimal duration Italian trial investigators. *E N Engl J Med* 2001; 345: 165-9
28. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary thromboembolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1525-6
29. Hyers TM. Venous Thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1-14.
30. Mitchell RN, Cotran RS. Hemodynamic disorders, thrombosis, and shock. In: Cotran RS, ed. *Robbins pathologic basis of disease*. 6 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999; pp: 13-130.
31. Tapson VF. Acute pulmonary thromboembolism *N Engl J Med* 2008 358: 1037-52
32. Price DT, Ridger PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease. . a clinical perspective *Ann Intern Med* 1997; 127: 895-903
33. Dahlback B, Carlsson MSvensson PJ. Familial thrombophilia due to a previous unrecognized mechanism chracterized by poor anticoagulation responce to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C *Proc Natl Acad Sci A* 1993; 90: 1004-8

34. Jimenez D, de Miguel-Diez J, Guijarro R, et al. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary thromboembolism: analysis from the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:162-70
35. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I9-I16
36. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary thromboembolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
37. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, et al. Why the immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia are distinct from macrophage activation syndrome with disseminated intravascular coagulation. *Lancet Rheum* 2020; in press.
38. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020;191:9-14
39. Moser KM. Venous thromboembolism. *A Rev Respir Dis* 1990;141:235-249.
40. Smulders YM. Contribution of pulmonary vasoconstriction to haemodynamic instability after acute pulmonary thromboembolism. Implications for treatment? *Neth J Med* 2001;58:241-7.
41. Palavsky HI, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary Thromboembolic disease. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman AJ, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, eds. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*, vol 1.3 ed. New York: McGraw-Hill, 1998; pp: 1297-1331.
42. Task force on pulmonary thromboembolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary thromboembolism. *Eur Heart J* 2000; 21:1301-1336.
43. Fedullo PF. Pulmonary thromboembolism. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*, vol 2 3.Ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000; 1503-1533.
44. Goldman, L., & Schafer, A. I. (2011). *Goldman's cecil medicine E-book*. Elsevier Health Sciences.
45. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary thromboembolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
46. Jandik J, Enderys J, Rehulova, et al. Bronchial arteries in experimental pulmonary infarction: angiographic and morphometric study. *Cardiovasc Res* 1993;27:1076-80.

47. Torbicki A, van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary thromboembolism. *Eur Heart J*.2000; 21: 1301-1336
48. Ishaaya E, Tapson VF. Advances in the diagnosis of acute pulmonary thromboembolism. *F1000 Research* 2020;44:1-10.
49. Sekhri, V., Mehta, N., Rawat, N., Lehrman, S. G., &Aronow, W. (2012). State of the art paper Management of massive and nonmassive pulmonary thromboembolism. *Archives of MedicalScience*, 8(6), 957-969.
50. PIOPED investigators. The value of the ventilation/ perfusion scan in acute pulmonary thromboembolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Thromboembolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-2759.
51. Miniati M, Pistolei P, Marini C et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary thromboembolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Thromboembolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1387-1393.
52. Well PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary thromboembolism: increasing the models utility with the Simpli RED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83:416-420.
53. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:957-70.
54. Kruip MJ, Söhne M, Nijketer M, et al. A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary thromboembolism. *J Intern Med* 2006;260:459-66.
55. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary thromboembolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589-602.
56. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162:747-56
57. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, et al. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001;115:150-2.
58. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary thromboembolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1006-11

59. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary thromboembolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116:291-9.
60. Farm M, Siddiqui AJ, Onelöv L, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff leads to more efficient diagnosis of venous thromboembolism in the emergency department: a comparison of four assays. *J Thromb Haemost* 2018;16:866
61. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller M. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary thromboembolism. *Chest* 1996;109:78-81.
62. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary thromboembolism. *Chest* 2003;123:1947-52.
63. Kaeberich A, Seeber V, Jimenez D, et al. Age-adjusted high sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J* 2015;45:1323-31
64. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, et al. Risk stratification in acute pulmonary thromboembolism with heart-type fatty acid-binding protein: a metaanalysis. *J Crit Care* 2015;30:1151.e1-7.
65. Kiely DG, Kennedy NS, Pirzada O, et al. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. *Respir Med* 2005;99:1286-91
66. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary thromboembolism. *Circulation* 2003;108:2191-4.
67. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary thromboembolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010;8:1235-41
68. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J* 2014;43:1669-77.
69. Vanni S, Nazerian P, Bova C, et al. Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary thromboembolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. *Intern Emerg Med* 2017;12:657-65.
70. Kostrubiec M, Plywaczewska M, Jimenez D, et al. The prognostic value of renal function in acute pulmonary thromboembolism a multi-centre cohort study. *Thromb Haemost* 2019;119:140-8.

71. Kostrubiec M, Labyk A, Pedowska-Wloszek J, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary thromboembolism. *Heart* 2012;98:1221-8.
72. Zhou XY, Chen HL, Ni SS. Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary thromboembolism: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;227:251-6.
73. Vuilleumier N, Simona A, Mean M, et al. Comparison of cardiac and non-cardiac biomarkers for risk stratification in elderly patients with non-massive pulmonary thromboembolism. *PLoS One* 2016;11:e0155973.
74. Wyzgal A, Koc M, Pachó S, et al. Plasma copeptin for short term risk stratification in acute pulmonary thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:563-8.
75. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, et al. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004;95:764–72
76. Koçak HE, Acipayam H, Elbistanlı MS, Yiğider AP, Alakhras W, Kırıl MN, et al. Is the monocyte/HDL ratio a prognostic marker of idiopathic sudden hearing loss? *Otolaryngol Pol* 2016; 31:26–30.
77. Canpolat U, Cetin EH, Cetin S, Aydin S, Akboga MK, Yayla C, et al. Association of monocyte-to-HDL cholesterol ratio with slow coronary flow is linked to systemic inflammation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016;22: 476–82.
78. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, vascular biology* 2012; 32(9): 2045-51.
79. Halici, B., Sarinc Ulasli, S., Günay, E. *et al.* Assessment of Inflammatory Biomarkers and Oxidative Stress in Pulmonary Thromboembolism: Follow-up Results. *Inflammation* **37**, 1186–1190 (2014).
80. Geibel A, Zehender M, Kaser W, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J* 2005;25:843-8.
81. Gibson, NS, Sohne, M Buller HR Prognostic value of echocar diography and spiral computed tomography in patients with pulmonary thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 380
82. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary thromboembolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med* 2003; 24: 13-28.
83. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Thromboembolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *Journal of the American Society of Echocardiography*. Published online September 2016:907-913.

- 84.** Bajc M, Schümichen C, Grüning T, et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary thromboembolism and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2429-51.
- 85.** Mayo JR, Remy-Jardin MR, Müller NL, et al. Pulmonary thromboembolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997;205:447-52.
- 86.** Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary thromboembolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317-27.
- 87.** Goodman LR, Liphick RJ, Kuzo RS et al. Subsequent pulmonary thromboembolism: Risk after a negative helical CT pulmonary angiogram prospective comparison with scintigraphy. *Radiology* 2000;215:535-542.
- 88.** Kuzo DS, Goodman LR. CT evaluation of pulmonary thromboembolism: Technique and interpretation. *AJR* 1997; 169:959-965.
- 89.** Coche EE, Müller NL, Kim KI, et al. Acute pulmonary thromboembolism: Ancillary findings at spiral CT. *Radiology* 1998; 207: 753-758.
- 90.** Van Rossum AB, Pattynama PMT, Mallens WMC et al. Can helical CT replace scintigraphy in the diagnostic process in suspected pulmonary thromboembolism? A retrospective-prospective cohort focusing on total diagnostic yield. *Eur Radiol* 1998;8:90-96.
- 91.** Van Beek EJR, Reekers JA, Batchelor D, Brandjes DPM, Peeters FLM, Buller HR. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary thromboembolism and non-diagnostic lung scan findings. *Eur Radiol* 1996; 6:415–419.
- 92.** Revel MP, Sanchez O, Couchon S, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary thromboembolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost* 2012;10:743-50.
- 93.** Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, et al. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary thromboembolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016;14:1765-72.
- 94.** Weinmann EE, Salzman EV. Deep- vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 331:1630-1641.
- 95.** Bettman MA, Paulin S. Leg phlebography: the incidence, nature and modification of undesirable side effect. *Radiology* 1977; 122: 101-104.
- 96.** Tapson VF, Weinberg AS. Treatment, prognosis, and follow-up of acute pulmonary thromboembolism in adults. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-prognosis-and-follow-up-of-acute-pulmonary-thromboembolism>, 2020.
- 97.** Banerjee TP, Mora JC. The management of pulmonary thromboembolism. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2019.12.008>.

- 98.** Yılmazel Uçar E. Update on thrombolytic therapy in acute pulmonary thromboembolism. *Eurasian J Med* 2019;51:185-90.
- 99.** Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003;24:73-91.
- 100.** British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary thromboembolism. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Thromboembolism Guideline Development Group. *Thorax* 2003;58:470-84.
- 101.** Emmerich J, Meyer G, Decousus H, Agnelli G. Role of fibrinolysis and interventional therapy for acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2006;96:251-7.
- 102.** Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52.
- 103.** Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary thromboembolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary thromboembolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
- 104.** Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the 7th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:163-696.
- 105.** Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram: a randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:874-81.
- 106.** Hirsh J, Salzman EW, Marder VJ. Treatment of venous thromboembolism. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al. (eds). *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, 1994:1346-66.
- 107.** Van Dongen CJ, Van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18:CD001100.
- 108.** Findik S, Erkan ML, Selcuk MB, et al. Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in treatment of patients with acute pulmonary thromboembolism. *Respiration* 2002;69:440-4.
- 109.** Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349: 1695-702

- 110.** Bristol-Myers Squibb Company, CV 185056; Draft guidance for the use and dosing of warfarin. 2007;1:115-7
- 111.** Osinbowale O, Al Malki M, Schade A, et al. An algorithm for managing warfarin resistance. *Cleve Clin J Med* 2009;76:724-30.
- 112.** Spyropoulos AC. Investigational treatments of venous thromboembolism. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:431-40.
- 113.** Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med* 2014;275:1-11
- 114.** Bertoletti L, Gal GL, Aujesky D, et al. Prognostic value of the Geneva prediction rule in patients with pulmonary thromboembolism. *Thromb Res* 2013;132:32-6
- 115.** Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary thromboembolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary thromboembolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383-9.
- 116.** Lankeit M, Gomez V, Wagner C, et al. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary thromboembolism. *Chest* 2012;141:916-22.
- 117.** Özsu S, Ozlu T, Şentürk A, et al. Combination and comparison of two models in prognosis of pulmonary thromboembolism: results from Turkey Pulmonary Thromboembolism Group (TUPEG) study. *Thromb Res* 2014;133(6):1006-10.
- 118.** Vishal S, Mehta N, Rawat N, et al. Management of massive and nonmassive pulmonary thromboembolism. *Arch Med Sci* 2012;8:957-69.
- 119.** Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Prognostic significance of right ventricular after load stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary thromboembolism. *Heart* 1997;77:346-9.
- 120.** Nural MS, Elmali M, Findik S, et al. Computed tomographic pulmonary angiography in the assessment of severity of acute pulmonary thromboembolism and right ventricular dysfunction. *Acta Radiol* 2009;50:629-37
- 121.** Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary thromboembolism. *Circulation* 2000;102:211-7.
- 122.** Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427-33.

- 123.** Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:425-30.
- 124.** Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid binding protein permits early risk stratification of pulmonary thromboembolism. *Eur Heart J* 2007;28:224-9.
- 125.** Janata K, Holzer M, Laggner AN, Mullner M. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary thromboembolism: cohort study. *BMJ* 2003;326:312-3.
- 126.** Özsu S, Özlü T. Pulmoner tromboembolide biyobelirteçlerin ve sağ ventrikül disfonksiyonunun prognostik rolü. *Tuberk Toraks* 2012; 60:86-91.
- 127.** Pineda, L. A., Hathwar, V. S., & Grant, B. J. (2001). Clinical suspicion of fatal pulmonary thromboembolism. *Chest*, 120(3), 791-795.
- 128.** Parlak, E. S., Alisik, M., Karalezli, A., Sayilir, A. G., Bastug, S., Er, M., ... & Erel, O. (2017). Are the thiol/disulfide redox status and HDL cholesterol levels associated with pulmonary thromboembolism?: Thiol/disulfide redox status in pulmonary thromboembolism. *Clinical Biochemistry*, 50(18), 1020-1024.
- 129.** Jarman, A. F., Mumma, B. E., Singh, K. S., Nowadly, C. D., & Maughan, B. C. (2021). Crucial considerations: Sex differences in the epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes of acute pulmonary thromboembolism in non-pregnant adult patients. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open*, 2(1), e12378.
- 130.** Barco, S., Valerio, L., Ageno, W., Cohen, A. T., Goldhaber, S. Z., Hunt, B. J., & Konstantinides, S. V. (2021). Age-sex specific pulmonary thromboembolism related mortality in the USA and Canada, 2000–18: an analysis of the WHO Mortality Database and of the CDC Multiple Cause of Death database. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(1), 33-42.
- 131.** Alp, S., Özyurt, S., Kara, B. Y., Karadoğan, D., Özçelik, N., Gümüş, A., & Şahin, Ü. (2019). Pulmoner Tromboembolili Hastalarda Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi. *Journal of Harran University Medical Faculty*, 16(3).
- 132.** Akpınar B. (2019). 2013-2018 Yılları Arasında Hastanemize Başvuran Venöz Tromboz ve Tromboemboli Tanılı Hastaların Demografik Özelliklerinin ve Risk Faktörlerinin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, T.C. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı.
- 133.** Günay Okçu, M. (2018). Pulmoner Tromboemboli Tanılı Hastalarda Trombosit Sayısı ve Ortalama Trombosit Hacmi Düzeylerinin Tanısal Değerinin ve Mortalite ile İlişkisinin

İncelenmesi, Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi.

134. Altay, M. (2020). Acil Servise Atipik Semptomlarla Başvuran Hastalarda Pulmoner Tromboemboli Skorlarının Pulmoner Tromboemboli Tanısındaki Değerliliği, Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi Acil Tıp Kliniği.

135. Yüzgeç, Z. (2016). Pulmoner tromboemboli hastalarında, pulmoner tromboemboli şiddet indeksi (PESI) ve basitleştirilmiş pulmoner tromboemboli şiddet indeksinin (sPESI) 30 günlük mortalite tahmini açısından karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı.

136. Büber, A. (2017) Pulmoner tromboembolide pulmoner arter şiddet skoru ile D-dimer ve ortalama trombosit hacim (OTH) ilişkisi.Türkiye Klinikleri ArchLung. 18(1):1-9

137. Duran Memiş F. , Yürümez Y. , Yücel M. , Yıldız Kirazaldı Y. , Elmas B. Acil Serviste Pulmoner Tromboemboli Tanısı Alan Hastalarda Laboratuar ve Görüntüleme Yöntemlerinin Tanısal Değeri. OTSBD. 2020; 5(2): 289-299.

138. Öztürk, Ö.,& Şahin, Ü. (2009). Pulmoner arteriyel hipertansiyon: tanı ve tedavisi. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 16(1), 39-47.

139. Li, B., Li, W., Li, X., &Zhou, H. (2017). Inflammation: a novel therapeutic target/direction in atherosclerosis. Current pharmaceutical design, 23(8), 1216-1227.

140. Wang, Y., Wang, P., &Li, H. (2010). Correlation Study of Pulmonary Thromboembolism and High-density Lipoprotein Cholesterol. Clinicalcardiology, 33(2), 72-76.

141. Kirhan, I.,&Hocanlı, I. (2020). Relation of monocyte-to-HDL-cholesterol ratio with prognosis in patients with pulmonary thromboembolism. Intern. Med., 2(1), 61-66.

142. Karahan, S.,& Okuyan, E. (2021) Role of systemic inflammatory markers in pulmonary thromboembolism severity and mortality. Experimental and Applied Medical Science, 2(3), 189-196.

143. Avci, A., Biricik, S., Avci, B. S., Yesiloglu, O., Sumbul, H. E., Icme, F., ... &Satar, S. (2021). The new prognostic factor for pulmonary thromboembolism: the ratio of monocyte count to HDL cholesterol. The American Journal of Emergency Medicine, 46, 212-216.

144. Sharifi, M., Bay, C., Skrocki, L., Rahimi, F., &Mehdipour, M. (2013). Moderate pulmonary thromboembolism treated with thrombolysis (fromthe “MOPETT” Trial). The American journal of cardiology, 111(2), 273-277.