



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PULMONER TROMBOEMBOLİ HASTALARINDA YENİ BİR PROGNOZ
GÖSTERGESİ OLARAK MODİFİYE GLASGOW PROGNOSTİK
SKALASININ VE İNFLAMATUAR PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ŞEHMUS IŞIK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2024



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PULMONER TROMBOEMBOLİ HASTALARINDA YENİ BİR PROGNOZ
GÖSTERGESİ OLARAK MODİFİYE GLASGOW PROGNOSTİK
SKALASININ VE İNFLAMATUAR PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ŞEHMUS IŞIK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. AYŞE FÜSUN TOPÇU

DİYARBAKIR-2024

TEŞEKKÜRLER

Bu çalışmanın her aşamasında bana yol gösteren; desteğini ve tecrübesini esirgemeyen bilgi birikiminden her daim faydalandığım Tez Danışmanım Hocam Sn. Prof. Dr. Ayşe Füsün TOPÇU`ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi birikimleri ve tecrübeleri ile bizleri yetiştiren hocalarım Sn. Prof. Dr. Gökhan KIRBAŞ, Sn. Prof. Dr. Abdurrahman ŞENYİĞİT, Sn. Prof. Dr. Hatice SELİMOĞLU ŞEN, Sn. Prof. Dr. Süreyya YILMAZ ve Sn. Dr. Öğretim Üyesi Veysi TEKİN`e şükranlarımı sunarım.

Özellikle bu süreçte ve tüm meslek hayatım boyunca yanımda olan ve desteğini esirgemeyen kıymetli dostum Uzm. Dr. Tarık KILIÇ`a

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta araştırma görevlisi arkadaşlarım olmak üzere, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı`nda görev yapan hemşire, sekreter ve tüm çalışanlara teşekkür ederim.

Hayatım boyunca yanımda olan ve beni her anlamda koşulsuz destekleyen başta canım annem ve ablalarım olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ve her anımda yanımda olan, sevgisi ve sabrıyla bana güç veren biricik eşim Songül'e... Bu zorlu süreci atlatırken bana gösterdiğin sonsuz destek, anlayış ve hoşgörü için minnettarım.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akut Pulmoner Emboli (PE) sık görülen ve hayatı tehdit eden hastalıklardan biri olduğundan erken prognostik değerlendirme önemlidir. Bunun için çeşitli prognostik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Mevcut skorlama sistemlerinin çoğu komplike olmakla beraber neredeyse hiçbirinde hastalığın inflamatuvar yönünü değerlendiren parametreler yoktur. Bundan dolayı biz de çalışmamızda hastalığın inflamatuvar yönünü de vurgulamak adına başta mGPS skorlama sistemi olmak üzere diğer inflamatuvar parametreleri ve bu parametrelerin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği ve Yoğun Bakımında 01.01.2020-01.01.2024 tarihleri arasında yatışı yapılmış olup, akut PE tanısı alan 436 hasta incelendi. Hasta kayıtlarında vital bulguları, laboratuvar tetkikleri veya başka eksik bilgileri olan hastalar dahil edilmedi. Hastaların demografik verileri, vital bulguları, laboratuvar tetkiklerini inceledik, mGPS puanlarını hesapladık ve 0, 1 ve 2 olarak gruplandırdık. mGPS skoru ve diğer inflamatuvar parametreleri analiz ettik. mGPS skoru ile PESI ilişkisini inceledik. 30 günlük ve 90 günlük mortalite öngörme gücünü araştırdık.

Bulgular: Çalışmamızda 334 hasta dahil edilme kriterlerini karşıladı. Hastalarımızın yaş ortalaması $61,52 \pm 17,12$ olarak hesaplandı. 334 hastanın %53,6'ı kadındı (n=179), 155'i de erkekti(%46,4). Çalışmamızda mGPS skoru 2 olan hastalarda 30 ve 90 günlük mortalite daha yüksek bulduk($p<0,001$). mGPS skoru 2 olanlarda PESI skorunu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptadık ($p<0,001$). Ayrıca hastalar 30 günlük mortalite riskine göre sınıflandırıldığında yüksek riskli hastaların mGPS skorunu da yüksek bulduk($p<0,001$). Hastaların mGPS skoru ile PESI skoru arasında güçlü, pozitif ve anlamlı korelasyon bulundu($r:0,536$; $p<0,001$). PESI skorunu düşük ve yüksek olarak tahmini için yapılan ROC analizinde en iyi performans gösteren parametreler albümin düzeyi(0,878) ve oksijen satürasyonu (AUC:0,854) oldu. Mortaliteyi öngörme gücü açısından mGPS, oksijen satürasyonu ve sistolik tansiyon ile oluşturduğumuz model sPESI'den daha iyi performans gösterdi (AUC:0,748; cut-off:2,5).

Sonuç: Yaptığımız çalışmada mGPS skorunun 30 günlük ve 90 günlük mortaliteyi öngörmeye anlamlı olduğu gösterildi; ve PESI skorunu öngörmeye sPESI'den daha iyi performans gösterdi. Ayrıca inflamatuvar bir belirteç olan mGPS skoru, oksijen satürasyonu ve sistolik tansiyonun beraber kullanımıyla oluşturduğumuz model daha az komplike olduğundan ve sPESI'den daha iyi performans gösterdiği için prognozu tahmin etmede kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner emboli, mortalite, inflamasyon, akut faz proteinleri

ABSTRACT

Introduction and Objective: Since Acute Pulmonary Embolism (PE) is a common and life-threatening disease, early prognostic evaluation is important. Various prognostic scoring systems have been developed for this purpose. Although most of the existing scoring systems are complicated, almost none of them have parameters evaluating the inflammatory aspect of the disease. Therefore, in our study, we aimed to evaluate other inflammatory parameters, especially the mGPS scoring system, and the effectiveness of these parameters in order to emphasize the inflammatory aspect of the disease.

Material and Method: In our study, 436 patients who were hospitalized in Dicle University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases and Intensive Care Unit between 01.01.2020-01.01.2024 and diagnosed with acute PE were analyzed. Patients with missing vital signs, laboratory tests or other missing information in the patient records were not included. We calculated the mGPS scores of the patients and grouped them as 0, 1 and 2. We analyzed the mGPS score and other inflammatory parameters. We examined the relationship between mGPS score and PESI, 30-day and 90-day mortality rates.

Results: In our study, 334 patients met the inclusion criteria. The mean age of our patients was 61.52 ± 17.12 years. Of the 334 patients, 53.6% were female (n=179) and 155 were male (46.4%). PESI score was statistically significantly higher in patients with mGPS score 2 ($p < 0.001$). We also found that 30- and 90-day mortality was higher in patients with mGPS score 2 ($p < 0.001$). We found a strong, positive and significant correlation between mGPS score and PESI score ($r: 0.536$; $p < 0.001$). In the ROC analysis performed to predict the PESI score as low and high, the best performing parameters were albumin level (0.878) and oxygen saturation (AUC: 0.854). In terms of predictive power for mortality, our model with mGPS, oxygen saturation and systolic blood pressure performed better than sPESI (AUC: 0.748; cut-off: 2.5).

Conclusion: In the study, mGPS score was shown to be significant in predicting 30-day and 90-day mortality; and it performed better than sPESI in predicting PESI score. In addition, the model we created by using mGPS score, which is an inflammatory marker, oxygen saturation and systolic blood pressure together can be used to predict prognosis because it is less complicated and performs better than sPESI.

Keywords: Pulmonary embolism, mortality, inflammation, acute phase proteins

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Cerrahi Olmayan-Geçici Durumlar, Geçici Durumlar ve Nüks Oranları.....	6
Tablo 2: VTE için Predispozan Faktörler.....	7
Tablo 3: Trombofili taranması önerilen olgular	8
Tablo 4: Wells Skorlaması	14
Tablo 5: Modifiye Geneva Skorlaması	15
Tablo 6: Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (PERC)	15
Tablo 7: Geneva Prognoz Skorlaması.....	25
Tablo 8: Hestia Kriterleri	25
Tablo 9: Pulmoner Emboli için Prognostik Faktörler (PREP) skorlaması.....	26
Tablo 10: BOVA Risk Skorlaması	27
Tablo 11: Pulmoner Emboli Şiddeti İndeksi(PESI) ve Basitleştirilmiş PESI(sPESI)	28
Tablo 12: Akut PE Hastalarında 30 Günlük Mortalite Riski	31
Tablo 13: Hastaların Sosyodemografik/Tanımlayıcı Özellikleri.....	39
Tablo 14: Hastaların Tanı Anındaki Vital Bulguları	40
Tablo 15: Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Parametreleri	41
Tablo 16: Hastaların Emboli Özellikleri	42
Tablo 17: Hastaların Wells ve Modifiye Geneva Skorları Dağılımı.....	43
Tablo 18: Hastaların mGPS, PESI ve sPESI Skorları Dağılımı	43
Tablo 19: mGPS'nin Cinsiyete göre Dağılımı.....	44
Tablo 20: Hastaların Ek Hastalık Varlığına Göre mGPS'nin Değerlendirilmesi	44
Tablo 21: Hastaların Sigara İçme Durumuna Göre mGPS'nin Değerlendirilmesi	45
Tablo 22: Akut PE Hastalarının Predispozan Faktör Düzeyleri ile mGPS Skorlarının Karşılaştırılması	45
Tablo 23: Hastaların Vital Bulgularına Göre mGPS'nin İncelenmesi	46
Tablo 24: Hastaların Vital Bulguları ve Mortalitenin İncelenmesi	47
Tablo 25: Hastaların Laboratuvar Bulgularına Göre mGPS'nin İncelenmesi	48
Tablo 26: Hastaların Laboratuvar Bulguları ve Mortalitesinin İncelenmesi	49
Tablo 27: Hastaların EKO Bulguları Olması ile mGPS Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	50
Tablo 28: mGPS, sPESI Ve PESI Skorlamalarına Göre Hastaların 30 Günlük Ve 90 Günlük Mortalitelerinin Karşılaştırılması	50
Tablo 29: Hastaların PESI Skoruna Göre mGPS'nin İncelenmesi	51
Tablo 30: PESI Skoru ile mGPS Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	52
Tablo 31: sPESI Skoru ile mGPS Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	52
Tablo 32: Hastaların 30 Günlük Mortalite Riskine Göre Sınıflandırılması ile mGPS Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	53
Tablo 33: mGPS Ve PESI Skorlarının Birbiriyle ve CRP, Albümin, NLR Ve Sistolik TA Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi.....	53
Tablo 34: PESI İçin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli Analizi.....	54

Tablo 35._PESİ Skorlama Sisteminin Düşük ve Yüksek Olmasını Tahmin Etmede Kullanılabilecek Parametrelerin Cut-Off, Sensitivite, Spesifite Değerleri	56
Tablo 36._TA+mGPS+Satürasyonla Oluşturulan Yeni Model ile PESİ ve sPESİ`nin Morteliteyi Öngörü Gücü	57



ŞEKİL DİZİNİ

Resim 1. _mGPS Skoru ile Satürasyon Ortalamasının Gösterilmesi	47
Resim 2. _Mortalite ve Albümin Değeri Ortalamasının Gösterilmesi	48
Resim 3. _Hastaların PESI Skorları Ortalamaları ile mGPS Puanları	51
Resim 4a _PESI Skorlama Sisteminin Düşük ve Yüksek Olmasını Tahmin Etmede Kullanılabilecek Parametrelerin Receiver Operating Characteristic (ROC) Eğrisi	55
Resim 4b.	56
Resim 5. _TA+mGPS+Satürasyonla Oluşturulan Yeni Model ile PESI ve sPESİ`nin Morteliteyi Öngörü Gücünü Gösteren ROC Eğrisi	57



KISALTMALAR

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BTPA: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

BNP: Beyin Natriüretik Peptit

CRP: C-Reaktif Protein

DALY: Yeti Yitimine Ayarlanmış Yaşam Yılları

DLCO: Karbon-Monoksit Difüzyon Testi

DVT: Derin Ven Trombozu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

IMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyona

INR: International Normalized Ratio

mGPS: Modifiye Glasgow Prognostik Skalası

GPS: Glasgow Prognostik Skalası

nt-ProBNP: N-Terminal B Tipi Natriüretik Peptit

NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı

PERC: Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri

PE: Pulmoner Emboli

PESI: Pulmoner Emboli Şiddeti İndeksi

PREP: Pulmoner Emboli için Prognostik Faktörler

RV: Sağ Ventrikül

LV: Sol Ventrikül

sPESI: Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddeti İndeksi

TA: Tansiyon Arteryel

V/Q: Ventilasyon / Perfüzyon

VTE: Venöz Tromboemboli

NTPE: Non-Trombotik Pulmoner Emboli

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT	III
TABLolar DİZİNİ.....	IV
ŞEKİL DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR	VII
1.)GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.)GENEL BİLGİLER	3
2.1.) Tanım	3
2.2.) Epidemiyoloji.....	3
2.3.) Etiyoloji ve Risk Faktörleri	5
2.3.1.) Maligniteler	7
2.3.2.) Covid-19	8
2.3.3.) Genetik Risk Faktörleri	8
2.4.) Patofizyoloji	9
2.4.1.) Respiratuar Bozukluklar	10
2.4.2.) Hemodinamik Bozukluklar	11
2.4.3.) Biyokimyasal Değişiklikler	12
2.4.4.) Pulmoner İnfarkt	12
3.)TANI13	
3.1.) Klinik Bulgular.....	13
3.1.1.) Tanısal Klinik Olasılık Skorlamaları.....	14
3.2.) D-Dimer	16
3.3.) Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA).....	16
3.4.) Dual-Enerji BT (Dual BT)	17
3.5.) Ventilasyon-Perfüzyon Sintigrafisi (V/Q Sintigrafisi).....	17
3.6.) Ekokardiyografi(EKO)	18
3.7.) Pulmoner Anjiyografi	19
4.)KLİNİK YAKLAŞIM	20
4.1) Tanısı Şüpheli PE Hastalarında Yaklaşım.....	20

4.1.1.) Unstabil Hastada Akut PE Şüphesi	20
4.1.2.) Stabil Hastada Akut PE Şüphesi	20
4.2.) PE Şiddetinin ve Erken Mortalite Riskinin Değerlendirilmesi.....	21
4.3.) Pulmoner Emboli Şiddetini Gösteren Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Bulgular (Sağ Ventrikül İlişkili Bulgular)	22
4.3.1.) Klinik Bulgular.....	22
4.3.2.) Görüntüleme Bulguları.....	22
4.3.3.) Laboratuvar Bulguları	23
4.4.) Pulmoner Emboli Şiddetini/Prognozunu Öngören Skorlama Sistemleri.....	24
4.4.1.) Düşük Riskli Hastalarda Komplikasyon/Olumsuz Durum Öngörme / (Düşük Riskli Hastaları Belirleme)	24
4.4.2.) Orta Riskli Hastalarda Komplikasyon/Olumsuz Durum Öngörme / (Orta Riskli Hastaları Belirleme)	26
4.5.) Akut Pulmoner Emboli Prognostik Değerlendirmesinde Ağırlaştırıcı Faktörlerin ve Komorbiditelerin Kombinasyonu.....	28
4.6.) Modifiye Glasgow Prognostik Skala(mGPS)	29
4.7.) Prognostik Değerlendirme Stratejisi	30
4.8.) Yaklaşım.....	32
4.8.1.) PTE Tanısı Şüpheli ve Hemodinamisi Unstabil Hastalar	32
4.8.2.) PTE Tanısı Şüpheli ve Hemodinamisi Stabil Hastalar	33
4.8.3.) Hemodinami Unstabil Akut PE Tanılı Hastalar (Yüksek Riskli)	33
4.8.4.) Akut PE Tanılı Orta Riskli Hastalar	33
4.8.5.) Akut PE Tanılı Düşük Riskli Hastalar.....	33
5.) TEDAVİ	34
5.1.) Destek Tedavisi	34
5.1.1.) Solunum Desteği	34
5.1.2.) Sıvı ve Vazopressör Desteği	34
5.2.) ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ.....	34
5.2.1.) Unfraksiyone Heparin(UH)	34
5.2.2.) Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin(DMAH).....	35
5.2.3.) Fondaparinux	35
5.2.4.) K Vitamini Antagonistleri.....	35
5.2.5.) Direkt Oral Antikoagülanlar (DOAK)	35

5.3.) REPERFÜZYON TEDAVİSİ.....	36
6.)MATERYAL ve METOD.....	37
6.1.) İstatistiksel Analiz	38
7.)BULGULAR	39
8.)TARTIŞMA	58
9.)SONUÇLAR.....	67
10.)KAYNAKÇA	69



1.) GİRİŞ ve AMAÇ

Son yıllarda enfeksiyon kaynaklı hastalıkların nispeten azalması ile insanoğlunun ortalama yaşam süresinde belirgin bir artış görülmüştür. Yaşam süresinin artması beraberinde başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere kronik hastalıkların artışına sebep olmuştur.

Tromboz; 3 ana kardiyovasküler hastalık olan iskemik kalp hastalıkları, inme, venöz tromboembolizm` in altta yatan patolojisidir(1). Klinik olarak Derin Ven Trombozu(DVT) veya Pulmoner Emboli (PE) olarak ortaya çıkan venöz Tromboembolizm (VTE), dünya çapında miyokard enfarktüsü ve inmeden sonra en sık görülen üçüncü akut kardiyovasküler sendromdur. VTE yılda yaklaşık 10 milyon vaka ve bunların mortalite ve morbidite yükü ile ilişkilidir(2).

Akut PE, VTE`nin sık ve mortal seyredabilen türüdür. Akut PE insidansı ise yapılan çalışmalarda 100.000`de 39-162 arasında bulunmuştur(3-6). Akut PE Akut DVT gelişen hastaların yaklaşık %10`unda gelişir. Ayrıca Akut PE hastanede gelişen ölümlerin yaklaşık %5 ila 10`undan sorumludur(7).

Akut PE, genellikle alt ekstremitelerde derin venlerinde oluşan trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve dallarını tıkamasıyla oluşur. Bununla beraber hem Respiratuar sistem ve hem de Kardiyovasküler sistem etkilenir. PE ile primer olarak Pulmoner dolaşım dolayısıyla perfüzyon bozulur. Ayrıca pulmoner arter basıncında akut artış nedeniyle hemodinami de etkilenir. Bu akut basınç artışına bağlı hemodinami bozukluğu Akut PE`de ölümün en önemli nedenidir(8).

Akut PE`de ortaya çıkan bu hemodinamik bozukluğa, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu nedeniyle solunumsal bozukluklar da eşlik eder. Bu akut fizyolojik değişiklikler kendini istirahatte nefes darlığı, plöretik göğüs ağrısı, eforla nefes darlığı ve alt ekstremitelerde ağırlı şişlik olarak kendini gösterir(9). Yapılan çalışmalarda akut gelişen dispne belirgin olarak en sık semptom olmakla birlikte göğüs ağrısı, senkop(%5-17), hemoptizi(%7,6-9), ortopne(%1) ise hastaların daha az bir kısmında görülür(9-12).

Akut PE`de hastaların yaklaşık %3 kadarında hipotansiyon gelişimiyle karakterize masif PE olur(10). Bu grup hasta akut PE açısından en kritik hasta grubunu oluşturur ve bunlarda tanı kesinleştikten sonra acil reperfüzyon tedavisi endikasyonu doğar(13).

Akut PE hastalarında ani hemodinamik instabiliteye bağlı mortalitenin yanında, tanı sonrası ilk 30 günde de mortalite yüksek seyredebilir(%10)(14). Bu durum yüksek riskli hastaları erken dönemde tanımlamak ve bunların daha yakın takibini yapmak ihtiyacını doğurmuştur. Bunun için kullanılan en önemli skorum sistemi Yaş, vital bulgular ve komorbiditeler gibi faktörlerin kombine edildiği Pulmonary Emboli Severity Index (PESI) ve bunun nispeten daha basitleştirilmiş hali olan sPESI skorumlarıdır(15,16).

PESI skorlamasında hastalar 11 değişken ve bunlara verilen puanlara göre toplam 5 sınıfa ayrılır. Bu puanlara göre sınıf 3(>85 puan) ve üzeri olan hastalar 30 günlük mortalite açısından yüksek riskli kabul edilir(17).

Glasgow Prognostik Skala (GPS) özellikle malignite ve travma hastalarında sistemik inflamasyonu göstermede kullanılan bir skorelama sistemidir(18–20). Bu skalada düşük albümin ve yüksek C-reaktif Protein (CRP) birlikte ise 2 puan, bu iki kriterden herhangi birinin varlığında 1 puan, ikisinin de yokluğunda ise 0 puan olarak hesaplanır. Buna göre 2 puan alan hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilir(18). Modifiye Glasgow Prognostik Skalada ise hipoalbuminemi ve CRP yüksekliği durumunda 2 puan, yalnızca CRP yüksekliğinde 1 puan, CRP normal ise 0 puan olarak hesaplanır(18,21,22).

Akut PE`de erken dönem yani ilk 30 günlük mortaliteyi öngörmek açısından skorelama sistemleri çok önemlidir. Bununla birlikte mevcut puanlama sistemlerinin basitleştirilme ihtiyacı vardır. Bu çalışmamızda, Akut PE tanısı alan hastaların retrospektif analizini yaparak mGPS`nin prognoz açısından PESI skoru ile korelasyonunu araştırmayı amaçladık.

2.) GENEL BİLGİLER

2.1.) Tanım

Venöz Tromboembolizm (VTE), Pulmoner Tromboemboli ve derin ven trombozunu kapsayan bir terimdir ve ciddi morbidite ve mortalite riski ile de ilişkilidir. VTE insidental saptanan sessiz klinikle görülebilmekle birlikte; ani kardiyak ölüme neden olabilen akut PE şeklinde de görülebilir(23–26).

Periferik venöz sistem hem fazla kanın depolanmasını sağlayan bir rezervuar görevi görür; hem de kanın tekrar kalbe geri dönüşünü sağlar. Derin ven trombozu (DVT), kanın kalbe geri dönüşünü sağlayan bu venlerde pıhtılaşmış kanın, trombüsün, olması durumudur(27,28). Asemptomatik olabileceği gibi, unilateral veya bilateral ekstremitte ağrısı, şişlik de olabilir. İliak bifurkasyon, pelvik damarlar ve vena cava inferior kaynaklı trombüsler çoğu zaman bilateral semptom verir(27). Tipik semptomları olan hastaların %46'sında tanısal testlerle DVT saptanmamış; bununla birlikte tanısal testlerle DVT saptanan hastaların %50 kadarında da spesifik semptomlar yoktur(27,29,30). Dolayısıyla yalnız klinik bulgulara dayanarak DVT tanısı koymak zordur. Bu nedenle DVT şüphesi olan hastalarda görüntüleme testleri yapılması faydalı olacaktır.

Akut PE, bir materyalle Pulmoner Arter (PA) kan akımının azalması veya kesilmesidir. Bu durum en sık alt ekstremitte derin venlerindeki trombüslerden kopan parçaların sağ atrium ve sağ ventriküle geçmesi oradan da Pulmoner Arteri tıkamasıyla ortaya çıkar. Bunun dışında PA, hücreler (adipositler, hematopoetik hücreler, amniyotik hücreler, trofoblastik hücreler, tümör hücreleri vs.), enfektif materyaller (bakteriler, mantarlar, parazitler vs.), diğer yabancı maddeler ve gaz vb. materyallerle de total ya da kısmi obstrükte olabilir. Bu durum Non-Trombotik Pulmoner Emboli(NTPE) olarak isimlendirilir(24,25,31,32).

2.2.) Epidemiyoloji

VTE dünya üzerinde yılda yaklaşık 10 milyon insanı etkileyen yaygın bir hastalıktır(1,33). MI ve iskemik inmeden sonra en sık görülen 3. akut kardiyovasküler sendromdur. Ayrıca 3. En sık kardiyovasküler ölüm nedenidir(33,34). VTE sıklığını belirleyebilmek güçtür. Çünkü asemptomatik de seyredebilmektedir. Bundan dolayı yapılan çalışmalarda yıllık insidansı 23-269/100.000 arasında değişebilmektedir(8,17,33,35–40). Yetişkin nüfusta yıllık birinci DVT epizodu sıklığı ise 50-100/100.000'dir. Bu vakalara PE vakalarının da eklenmesiyle genel VTE insidansında da yaklaşık %25'lik bir artış görülür(23,41,42). DVT sıklığı 25-45 yaş aralığında kadınlarda daha siktir. Ancak 45-60 yaş arasında erkeklerde DVT daha siktir. Bu durum kadınlara özgü risk faktörleri olan gebelik, oral kontraseptif kullanımı ile ilişkili olabilir(23,38,41–43). Kadınlara özgü risk faktörleri hariç tutulduğunda tüm

yaş gruplarında erkeklerde DVT sıklığı daha fazladır(44). DVT hastalarının yaklaşık %50'si asemptomatik seyreder, bununla beraber yine DVT olgularının yaklaşık %50'sinde PE gelişir(8,13).

Son yıllarda gelişen tanısal tetkiklerden dolayı 1990'lardan itibaren PE sıklığında artış görülmektedir(45–47). PE sıklığı Birleşik Devletlerde yılda 1/1000 olarak hesaplandı. Çok merkezli yapılan çalışmalardan Silverstein ve ark. Tarafından yapılan ve 25 yıllık dönemin incelendiği kesitsel bir çalışmada DVT ilişkili veya ilişkisiz PE yıllık insidansı 100.000'de 69 olarak bulundu(38). Yine ABD'de yapılan bir diğer insidans çalışmasında PE görülme sıklığı 23/100.000 olarak bulundu(48,49).

Avrupa için net veriler olmasa da farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda PE yıllık insidansı 60-112,3/100.000 arasında bulunmuştur(8,50,51).

Yapılan çalışmalarda her 12 yetişkinden birinde DVT veya PE geliştiği hesaplanmıştır. Bununla birlikte DVT ve PE vakalarının %60'ı 65 yaş ve üstü hastalarda ortaya çıkmaktadır. VTE geçirme riski her 10 yılda 1,8-2,8 kat artmaktadır(52).

VTE ırksal farklılıklar da gösterebilmektedir. DVT ve/veya PE Afrikan-Amerikalarda daha sık görülürken Asyalılarda daha az sıklıkla görülmektedir(23,38,41–44,53).

VTE'nin kış aylarında daha sık olduğunu gösteren çalışmalar da vardır(54).

Birleşik Devletlerde Yaklaşık 24.000 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada PE için tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite %4,8; 7 günlük mortalite ise % 1,9 olarak bulundu. Yalnızca PE ilişkili ölümler için bu oranlar sırasıyla %1,8 ve %1,2 olarak bulundu. Ayrıca bu oranlar önceki yıllara göre belirgin olarak azalmıştı(55). Zghouzi ve ark. tarafından ABD'de yapılan ve 2006-2019 yılları arasındaki PE ilişkili ölümlerin incelendiği bir çalışmada; yaşa bağlı düzeltilmiş mortalite 2,88/100.000 olarak hesaplandı. Yine bu çalışmada 2006 yılı ile 2019 yılları arasında yaşa bağlı düzeltilmiş mortalite açısından anlamlı fark bulunamamıştır(%95 GA, -0,1 ila 0,5; P = 0,15) Yine aynı çalışmada kırsal alanda yaşa bağlı düzeltilmiş mortalite kentlerde yaşayanlara göre daha yüksektir(56).

Fakılı ve ark. tarafından ülkemizde yapılan bir çalışmada PE hastalarında PE ilişkili 30 günlük mortalite %1,3 olarak bulundu(57).

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) de dahil olmak üzere VTE'nin 900.000 kadar insanı etkilediği, 300.000'e kadar ölümden sorumlu olduğu ve yaklaşık olarak 10 milyar dolar sağlık harcamasına neden olduğu tahmin edilmektedir(58–60).

Tüm bu veriler ışığında PE halen yaygın, mortal ve DALY (Yeti yitimine ayarlanmış yaşam yılları) kaybının en önemli hastalıklarından biridir(1,17,61).

2.3.) Etiyoloji ve Risk Faktörleri

VTE vakalarının yaklaşık %80'inde altta yatan neden Virchow triadından en az bir tanesidir(17,62). Rudolf Virchow 1856 yılında ilk kez emboli/tromboz fenomenlerini tanımlamıştır. Bu duruma sebep olan 3 ana faktör belirlemiştir. Bunlar venöz staz, hiperkoagülabilité ve endotel hasarıdır(25).

Tromboz gelişiminde etkili olan bu üç temel faktörün tek başına rol oynaması gerekmez. VTE hastalarında bunlar kombine şekilde de olabilir. Örneğin trombofili hastalarında hiperkoagülabilité mevcuttur. Ancak bu hastalarda VTE görülmesi için genelde ek bir çevresel faktörün de eklenmiş olması beklenir.

PE riskini arttıran çevresel ve genetik birçok faktör mevcuttur. Bu risk faktörleri hasta ilişkili veya ortam ilişkili olarak da değerlendirilebilir. Hasta ilişkili olanlar genelde kalıcı olmakla birlikte, ortam ilişkili olanlar ise genelde geçicidir(13).

VTE için adlandırmada risk faktörlerinin olup olmaması önem taşır. VTE, tanısı konulmasından 6 hafta ila 3 ay öncesinde reversibl bir risk faktörü olması durumunda tetiklenmiş olmaması durumunda da unprovoked olarak isimlendirilir(13).

Bir VTE epizodu unprovoked mi yoksa çevresel (geçici) bir risk faktörü ile mi tetiklenmiş olduğu, bu tetikleyici faktörün geçici mi yoksa malignite vs. gibi kalıcı bir durum mu olduğu hastalığın nüksü, prognozu açısından önem taşır. Örneğin VTE atağı yakın zamanda geçirilmiş majör bir cerrahi sonrası ortaya çıkmışsa bu durumda uygun tedavi sonrası nüks riski oldukça düşüktür. Buna karşın eğer malignite vs. gibi kalıcı hatta ilerleyici bir durum söz konusu ise nüks riski oldukça yüksektir. VTE'nin herhangi bir geçici risk faktörü ile tetiklenmemiş olması durumunda ise orta düzeyde bir nüks riski vardır(63).

Iorio ve ark. tarafından 2010 yılında yapılan bir sistematik derlemede VTE hastaları tetiklenmemiş, cerrahi ile tetiklenmiş ve cerrahi dışı geçici bir risk faktörü ile tetiklenmiş olmak üzere üç gruba ayrıldı. Buna göre tedavi sonrası 2 yılda en düşük nüks oranı cerrahi ile tetiklenmiş gruptaydı. İkinci sırada ilk grubun 3 katı fazla nüks oranına sahip olan geçici bir risk faktörüyle tetiklenmiş grup gelmekteydi. En sık nüks ise ilk grubun 7 katı sıklıktaki tetiklenmemiş VTE grubundaydı(64). (Tablo 1)

Güncel rehberlerde predispozan faktörler güçlü, orta ve zayıf risk faktörleri olarak sınıflandırılmıştır(13,17). Bunun nedeni predispozan faktörler nüks geçirilmesinde önemli olduğu kadar aslında hastalığın ilk epizodunun gelişiminde de önemlidir. Bu durum da her risk faktörü için farklıdır(13,17,63).

Güçlü risk faktörü olarak değerlendirmek için bu durumun VTE tanısından 3 ay öncesine kadar gerçekleşmiş olması gerekmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda nüks için Odds Ratio (OR) tetiklenmemiş VTE'ye göre 10 kat ve üzeri bulunmuşsa bu durum güçlü risk faktörü olarak sınıflandırılmıştır(63). (Tablo 2)

Zayıf risk faktörü olarak değerlendirmek için ise VTE tanısından maksimum 2 ay öncesinde ortaya çıkmış bir durum olması gerekmektedir. Ayrıca yapılan

çalışmalarda nüks için Odds Ratio tetiklenmemiş VTE`ye göre 2 kat ve daha az ise zayıf risk faktörü olarak sınıflandırılmıştır. Bu ikisi arasında kalan durumlar ise Orta risk faktörü olarak sınıflandırılmıştır(63).(Tablo 2)

Tablo 1:

Cerrahi Olmayan-Geçici Durumlar, Geçici Durumlar ve Nüks Oranları

Cerrahi Olmayan-Geçici Durumlar	Geçici Olmayan Durumlar
>3 gün yatak istirahatine sebep olan durumlar	Aktif Kanser
Östrojen Tedavisi	Otoimmün Hastalıklar
Gebelik/Postpartum Dönem	İnflamatuvar Barsak Hastalıkları
>3 gün yatak istirahatine sebep olan ayak yaralanmaları	Antifosfolipid Sendromu
Uzun seyahatler	

VTE Tipi	Antikoagülan Sonrası 1. Yıldaki Nüks Oranı	Antikoagülan Sonrası 5. Yıldaki Nüks Oranı
İlk VTE atağı Majör Cerrahi ile Tetiklenmiş	%1	%3
İlk VTE atağı Cerrahi dışı Geçici Durumla Tetiklenmiş	%5	%15
Geçici Olmayan Durumla Tetiklenmiş (Örn.:Aktif Kanser)	%15	%45
İkinci Tetiklenmemiş VTE Atağı	%15	%45

Tablo 2:**VTE için Predispozan Faktörler**

Güçlü risk faktörleri (OR > 10)	Orta Risk Faktörleri (OR 2-9)	Zayıf Risk Faktörleri (OR<2)
Alt Ekstremitede Fraktür	Artroskopik Diz Cerrahisi	Yatak istirahati >3 gün
Kalp Yetmezliği veya Atriyal Fibrilasyon/Flutter nedeniyle hastaneye yatış (son 3 ay içinde)	Enfeksiyonlar (Özellikle Pnömoni, İdrar Yolu Enf. HIV)	Oturmaya bağlı hareketsizlik (ör. uzun süreli araba veya uçak yolculuğu)
Kalça/Diz replasmanı	Otoimmün Hastalıklar	Diabetes Mellitus
Majör Travma	Kan Transfüzyonu	Arteriyel Hipertansiyon
Miyocard İnfarktü (Son 3 ayda geçirilmiş)	Santral Venöz Kateterler	İleri Yaş
Geçirilmiş VTE	İntravenöz Kateterler	Laparoskopik Cerrahi (ör. Kolesistektomi)
Spinal Kord Yaralanması	Kemoterapi	Obezite
	Konjestif Kalp Yetmezliği veya Solunum Yetmezliği	Gebelik
	Eritropoetik Ajanlar	Variköz Venler
	Hormon Replasman Tedavisi (İçeriğe göre değişken)	
	İn Vitro Fertilizasyon	
	Oral Kontraseptif Kullanımı	
	Post-partum Dönem	
	İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	
	Kanser (Metastaz varlığında Yüksek Risk)	
	Paralitik İnme	
	Süperfisial Ven Trombozu	
	Trombofili	

Bu risk faktörleri dışında dehidratasyon, yoğun bakım yatışı, stroke(65), 1. derece akrabada VTE öyküsü olması bazı ilaçlar (Olanzapin, Haloperidol, Kemoterapotikler Uzun süreli steroid kullanımı)(8) da farklı kaynaklarda predispozan faktör olarak kabul edilmektedir(66).

2.3.1.) Maligniteler

Kanser türü farketmeksizin VTE hastalarında tüm nedenlere bağlı ölümlerde prognozun önemli bir belirleyicisidir(13). Bununla birlikte kanser türü VTE gelişme riski açısından farklılık gösterir. Bu risk pankreas, hematolojik, akciğer, gastrik ve beyin malignitelerinde en yüksektir(13,67). Bunun dışında da metastatik kanserler ve

histopatolojik türü adenokanser olan malignitelerde de VTE gelişme riski daha yüksektir. Ayrıca kanser tedavisi de doğrudan veya dolaylı olarak VTE riskini arttırabilir(68).

2.3.2.) Covid-19

Protrombotik pıhtılaşma anormallikleri ve VTE, COVID-19'lu hastalarda sık görülen komplikasyonlardandır(69). Bu komplikasyonlar ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilir. Bu durum aşırı sistemik inflamasyon, endotel hasarı, hipoksemi ve trombosit aktivasyonuna bağlı gelişebilir(8,17). Covid-19 geçirenlerde PTE sıklığı %13 olmakla beraber bu oran yoğun bakım hastalarında %19, Covid-19 nedeniyle ölenlerde yapılan postmortem çalışmalarda ise %22 olarak bulunmuştur(69).

2.3.3.) Genetik Risk Faktörleri

VTE'ye yatkınlık yaratan çevresel risk faktörleri dışında genetik risk faktörleri de mevcuttur. Bunlardan en sık olanlar Factor V Leiden mutasyonu(FVL)(Aktive Protein C Rezistansı) ve Protrombin G20210A mutasyonudur(PGM). Bunlar dışında Protein C / S eksikliği, Antitrombin III eksikliği, Disfibrinojenemi, Hiperhomosisteinemi gibi mutasyonlar vardır(8). Ayrıca Faktör 8 yüksekliği, Plazminojen Aktivatör İnhibitörü (PAI) artışı da tromboza yatkınlık yaratır.

Bu trombofili hastalarının ortak özelliği genel olarak ilk VTE atağının genç yaşta (40-50 yaş) ortaya çıkmasıdır. Bunun dışında erkek trombofili hastalarında daha çok tetiklenmemiş VTE gelişirken; kadınlarda en sık risk faktörü östrojen içerikli oral kontraseptif kullanımıdır(8,70,71).

Trombofili taranması önerilen durumlar değişkenlik gösterebilir. Bununla ilgili ortak yaklaşımda belirtilen durumlar Tablo 3'te belirtilmiştir(Tablo 3).

Tablo 3.
Trombofili taranması önerilen olgular(8,13,17)

<50 yaş olup bilinen risk faktörü olmayan VTE hastaları
Ailede Trombofili veya VTE öyküsü olup ilk VTE atağı geçiren hastalar
Rekürren VTE öyküsü olan hastalar
Atipik lokalizasyonlu VTE geçiren hastalar
Varfarin kaynaklı cilt nekrozu geçiren hastalar
Nedeni belirlenemeyen multipl abortus öyküsü olan hastalar
Yenidoğan döneminde tromboz öyküsü olan hastalar
Paradoksal Emboliye (Sağdan-Sola Şant) bağlı arteriyel iskemisi olan genç hastalar

Bu durumlar dışında aşağıdaki durumlarda da Trombofili taramasını öneren rehberler vardır(72).

1. Cerrahi olmayan majör-geçici bir risk faktörü ile tetiklenen VTE hastaları
2. Gebelik veya postpartum dönemle tetiklenen VTE öyküsü
3. Kombine Oral Kontraseptif ile tetiklenen VTE öyküsü
4. Sinüs ven trombozu ve splenik ven trombozu olan hastalarda sürekli tedavi verilmesi düşünülmüyorsa

5. Ailede bilinen trombofili ve VTE öyküsü varsa (ya yalnızca Protein C/S ve Antitrombin III için ya da tüm trombofililer için tarama önerilir. (Heterozigot FVL veya Heterozigot PGM için Trombofili taraması yapılması önerilmez))
6. Ailesinde trombofili öyküsü olan ve düşük/orta risk altında olan kanser hastaları için

Trombofili testleri tedaviye veya hastalığın dönemine göre değişkenlik gösterebilir. Bu yüzden de akut dönemde genellikle bu testlerin yapılması önerilmez(73).

Antitrombin III (AT III): Hastalığın akut döneminde, AT III düzeyi geçici olarak düşebilir. Bunun dışında Heparin AT III etkinlik ve seviyesini azaltabilir ve Direk Oral Antikoagülanlar (DOAK) da yanlış düşük AT III aktivitesine sebep olabilir. Bu yüzden VTE`den minimum 6 hafta, Heparin kesildikten ise en az 5 gün sonra test yapılmalıdır(8,73).

Protein C/S: Akut dönemde geçici olarak düşebilir. Varfarin kullanımı da aktivite ve antijen düzeyinde düşüklük yapabilir. Bu sebeple VTE`den en az 6 hafta sonra ve Varfarinin etkisi tamamen geçene kadar (Varfarinin Protein S üzerindeki etkisi 6 haftaya kadar düzelmeyebilir.) test yapılmamalıdır(8).

Ayrıca Varfarin diğer K vitaminine bağlı faktörlerin de etkinliğini azaltabilir(8).

2.4.) Patofizyoloji

PE hastalarında yapılan çalışmalarda bazı genlerin ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Bu genler TLR4, TLR2, IL-1 β ve SPP1`dir(74).

PE`nin patofizyolojisi diğer VTE`ler gibi Virchow triadının kombinasyonu ile ilişkilidir(7). Dolayısıyla PE`nin altında yatan olay da çoğu zaman DVT`dir. DVT gelişiminde de muhtemel endotel hasarı ile başlayan lökosit adezyon ve transmigrasyonunda görevli L,E,P-selektinlerin ekspresyonu önem taşır. Bu proteinlerinden özellikle P-selektin aktive trombositlerden de salınır ve koagülasyon kaskadının aktiveleşmesinde rol oynar(75,76).

Genellikle alt ekstremitelerde derin venlerinde oluşan trombozdan kopan parçalar Vena Cava İnferior aracılığıyla sağ atrium`a (RA) gelir ve böylelikle pulmoner vasküler sisteme girer. Fizyolojik ve klinik efekt asemptomatik durumdan, hemodinamik bozulma ve ölüme kadar uzanan geniş bir yelpazededir(25). Bunu PE`nin lokalizasyonu ve büyüklüğü, kardiyovasküler komorbiditeler, vasküler hipoksik yanıt, sekonder hüморal sitokin salınımı ve embolilerin rezolüsyon hızı gibi faktörler etkiler(17,25).

Akut PE`de en önemli primer mortalite sebebi basınç artışına bağlı sağ ventrikül (RV) yetmezliği olarak kabul edilir(13).

PE gelişimi ile beraber gelişen patofizyolojik durumlar 4 ayrı kısımda incelenebilir.

2.4.1.) Respiratuar Bozukluklar

Hipoksemi, PE hastalarında mevcut olan ana gaz değişimi bozukluğu bulgusudur(77). Hastaların yaklaşık %63'ünde şiddetli derecede (PaO_2 70 mm Hg'den düşük) görülür(78). Hipokseminin en yaygın mekanizmaları ventilasyon-perfüzyon bozukluğu ve şanttır.

Akut PE'de bir veya daha fazla damarın tıkanması ve kanın pulmoner kılcal damarlara aktarılmasında sorun ile karakterizedir. Bununla beraber tıkanan damarlardaki kan akımı tıkanmamış damarlara tekrar dağılım gösterir. Bu da bazı bölgelerde Ventilasyon / Perfüzyon (V/Q) oranında artış bazı bölgelerde de V/Q oranında azalmayla beraber V/Q bozukluğuna sebep olur(25,77). Bu durum da eşlik eden şant ve hemodinamik bozukluklarla beraber satürasyon düşüklüğü yapmaktadır(78).

Anatomik intrapulmoner arteriovenöz şantlar genellikle pulmoner dolaşımdaki düşük basınç nedeniyle kapalıdır. Bununla birlikte, PE'de pulmoner basınçtaki artışlar pulmoner şantların eşik basıncını aşabilir. Böylece düşük oksijenli kan oksijenizasyon sürecini atlatarak doğrudan pulmoner venlere geçer.

Akut PE'de hipoksiye neden olan başka bir şant türü de intrakardiyak şantlardır. Bunun da en önemli örneği Foramen Ovale'dir. Patent Foramen Ovale (PFO) dünya nüfusunun yaklaşık %10 kadarında bulunabilir(79). PE'de sağ ventrikül/pulmoner arterde basınç artışı sonucu sağ atriumda da basınç artışı olursa foramen ovale açılabilir. Bu da kanın sağ atriumdan sol atriuma oksijenlenmemiş kanın oksijenlenmiş kanla karışmasına sebebiyet verir(77,78).

Bunun dışında özellikle PE ile tetiklenen inflamasyona bağlı olarak sürfaktan disfonksiyonu ve atelektazi de fonksiyonel intrapulmoner şanta neden olup hipoksiye sebebiyet verebilir(17).

V/Q uyumsuzluğundan kaynaklanan hipoksemiden farklı olarak, şantlardan kaynaklanan hipoksemi oksijen desteği ile düzeltilemez(25).

Hipoksinin bir başka mekanizması da düşük kardiyak output'un doğrudan bir etkisi olan düşük miks venöz oksijen satürasyonudur. Bu durumda şiddetli bir PE atağından sonra düşük kardiyak output ve artmış doku oksijen ihtiyacı nedeniyle aşırı desatüre kan yalnızca perfüzyonun yoğunlaştığı sağlam pulmoner dallara yönelir. Bu da oksijenizasyonun yetersiz olmasına neden olur(78).

Hipoksi üzerinde en az etkili olan dördüncü ve son mekanizma da Akut PE'ye bağlı gelişen alveolo-kapiller bariyer hasarı sonucu difüzyonun yetersiz olmasıdır. Bu da Karbon-Monoksit Difüzyon Testi (DLCO) ile ölçülür(77,78).

Akut PE'ye bağlı hipoksi iki acil duruma yol açar. Bunlardan ilki hipoksik vazokonstriksiyondur. Bununla yeterli ventilasyona sahip bölgelerde perfüzyonu önceleme. Bu vazokonstriksiyon ile pulmoner arterdeki basınç daha da artar ayrıca hemodinamik bozukluğu ağırlaştırır(25,78).

Hipoksinin ikinci sonucu ise hipoksemi ile Karotik kemoreseptörlerinin indüklenmesi ve solunum merkezinin uyarılarak takipne ve hiperpneye yol açmasıdır(78,80). Taşipne ayrıca pıhtı ile doğrudan vazovagal refleks ve sempatik aracılıklı arteriöl baroreseptörlerinin uyarılması sonucu da oluşabilir. Bu iki durum da CO₂ mekanizmasında etkilidir(78,80–82).

Yukarda belirtilen iki mekanizmayla da takipne indüklenir. Bu indüklenme ile alveolar CO₂ seviyesi ve dolayısıyla arteriyel CO₂ seviyesi düşer. Ancak CO₂'deki bu düşüş ventilasyondaki artış kadar olmaz. Çünkü PE'de tromboze olan alanlarda ventilasyon devam ederken perfüzyon olmaz bu da fonksiyonel bir ölü boşluk oluşmasına ve burda da ölü boşluk solunumu yapılmasına neden olur(78,81,83).

2.4.2.) Hemodinamik Bozukluklar

Vasküler oklüzyon Akut PE'de ortaya çıkan ilk fenomendir(82). PE ile tetiklenen akut aşırı basınç yüklenmesine bağlı sağ ventriköl yetmezliği PE ilişkili mortalitenin primer nedenidir(13). PE pulmoner vasküler yatağın kesit alanını azaltır, bu da pulmoner vasküler dirençte(PVR) bir artışa neden olur, bu da sağ ventriköl afterload'u ve sağ ventrikölde basıncı artırır(84). Pulmoner arteriyel yatağın toplam kesit alanının >%30-50'si emboli tarafından tıkanır, pulmoner arter basıncı artar(13). Başlangıçta sağ ventriköl atım hacmi ve kardiyak output kontraktile ve kalp hızı artışı ile kompanse edilmeye çalışılır(77). PAB akut olarak 40 mmHg'yi aşarsa zaten nispeten ince duvarlı olan sağ ventriköl bu basınca adaptasyon geliştiremez.

Bilinen herhangi bir kardiyopulmoner hastalığı olmayan hastalarda damar %50 kadar tıkanır, PAB yaklaşık 40 mmHg seviyesine çıkar. Bununla beraber tıkanıklık düzeyi %50-60 seviyesini aştığında sağ kalp genişler, sağ ventriköl duvar gerilimi Frank-Starling mekanizması ile artar, koroner perfüzyon basıncı azalır, sağ ventriköl iskemisi ve disfonksiyonu gelişir. Bunların sonucunda kardiyak output düşer ve hipotansiyon gelişir. Buna ayrıca dilate sağ ventrikölün interventriköl septumu sola itmesiyle sol ventriköl atım hacmini azaltması da katkı yapar(13,17,77).

Bilinen kardiyopulmoner hastalığı olan hastalarda pulmoner vasküler rezerv azalmıştır. Bundan dolayı da daha küçük bir vasküler obstrüksiyonda daha ciddi basınç artışı ve hemodinamik dengesizlik ortaya çıkar.

Ardışık PE'lerin incelendiği bir deneysel modelde birinci PE atağında sonra PA basıncında ani artış olur. RV basınç artışı ve RV disfonksiyonu üçüncü PE atağında sonra ortaya çıkmıştır(85). Hayvan ve klinik çalışmaları; Pulmoner Hipertansiyona (PH) ulaşılmadan akciğerin yarısından fazlasının (~%60-70) tıkanabileceğini göstermiştir(86).

Akut PE'de çoğunlukla sağ ventriköl art-yükü artışı ile hemodinamik etkiler ortaya çıkar(25). Veriler bilinen herhangi bir sağlık sorunu olmayanlarda ortaya çıkan pulmoner vasküler direnç artışının çoğundan mekanik oklüzyonun sorumlu olduğunu göstermektedir. Ancak emboli yükü PE sonrası ortaya çıkan PH'dan tek başına sorumlu değildir. Mekanik vasküler obstrüksiyonun yanında nörohumoral

mekanizmalar da Akut PE'nin hemodinamik etkilerinin ortaya çıkmasında etkilidir.(78,87).

2.4.3.) Biyokimyasal Değişiklikler

Akut PE'de mekanik obstrüksiyonunu takiben nörolojik refleks ve plateletlerden serotonin ve Tromboxan-A2 plasmadan Trombin ve doku hücrelerinden histamin ve endotelin üretimi ile bölgesel vazokonstriksiyon meydana gelir(77,80,82). Bu da RV basınç artışına katkıda bulunur.

Tromboz oluşumu endotel hücrelerinin, lökositlerin ve trombositlerin aktivasyonuna neden olur bu da inflamatuvar sitokin salınımına ve koagülasyon sisteminin aktifleşmesine yol açar(88). Bununla birlikte yeni emboli gelişiminde etkili olmasının yanında mevcut bir emboli varlığı da yine inflamatuvar süreçlerin aktifleşmesine neden olabilir(89).

İnflamasyon ve tromboz birbiriyle ilişkili olup biri diğerini tetikleyebilir. Trombozda ilk olay endotel hücrelerinin, trombositlerin ve lökositlerin aktivasyonudur. Bunu da tetikleyen genellikle damar duvarında oluşan inflamasyondur. Bu inflamasyonla Doku Faktörü(Faktör III) indüksiyonu olur ve koagülasyon sistemini tetikleyen mikropartiküller oluşur(88,90).

Yapılan çalışmalarda VTE hastalarında bazı proinflamatuvar sitokinlerin de arttığı gösterilmiştir. Bunlar C-Reaktif Protein (CRP), IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 β 'dir(88–95). Bu proinflamatuvar sitokinler Doku Faktörünü indükte ederek pro-koagülasyon durumunu aktifleştirirler(88).

2.4.4.) Pulmoner İnfarkt

Pulmoner enfarktüs, distal pulmoner arterlerin tıkanması sonucu ortaya çıkar ve iskemi, kanama ve sonuçta akciğer parankiminde nekroz oluşur(96). Bu durum akut PE hastalarının %10 ila %50'si kadarında ortaya çıkabilir. Sıklık düzey aralığının bu kadar geniş olmasının sebebi infarkt tanımının değişkenlik göstermesidir(96,97). Normalde pulmoner kanlanma bronşial arter ve pulmoner arterden sağlandığından infarkt oluşma ihtimali görece daha düşüktür. Ancak özellikle kardiyovasküler hastalığı olanlarda bronşial dolaşım da etkilendiğinden bu hastalarda infarkt gelişme ihtimali daha yüksektir(17,25,96).

İnfarkt daha çok distal embolilerde görüldüğü için hemodinamiyi genelde etkilemese de plevrit, effüzyon, şiddetli ağrı ve hemoptiziye neden olabilir(17).

3.)TANI

Akut PE daha çok nonspesifik semptomlar ve bulgularla karakterize, nispeten zor tanı konan bir hastalıktır(98,99). Bunun sebebi de ani başlayan plöretik göğüs ağrısı, nefes darlığı ve hipoksi ile karakterize klasik klinik triadın nadir görülmesidir(84). VTE'nin öneminin hekimlerce anlaşılması, başta Toraks Anjiyografi Bilgisayarlı Tomografi (BTPA) olmak üzere noninvaziv tanı testlerinin gelişmesiyle önceki senelere göre tanıdan daha çok şüphelenmeye ve daha çok tanı konulmasını sağladı(13). Tanı konulmasında en önemli faktörler VTE'den şüphelenmek ve predispozan faktörlerin mutlaka değerlendirilmesidir(99).

3.1.) Klinik Bulgular

Akut PE semptomları arasında akut veya progrese olan dispne, göğüs ağrısı, hipotansiyon ya da şoka bağlı baş dönmesi veya senkop, hemoptizi, taşikardi veya taşipne vardır.

Akut PE tanısı olan 360 hastanın araştırıldığı bir çalışmada en sık semptom akut dispne(%78) olarak bulundu. Bunun dışında göğüs ağrısı(%39), alt veya üst ekstremitelerde tek taraflı ağrı veya şişlik(%38), senkop veya bayılayazma(%22) gibi semptomlarda görece daha sıklıkla(100). Altınsoy ve ark. tarafından yapılan ve 179 Akut PE hastasının retrospektif incelendiği çalışmada dispne sıklığı %84 olarak bulundu. Yine aynı çalışmada başvuru sırasında senkop sıklığı %13, hemoptizi ise %10 olarak bulundu(101). İlk kez semptomatik akut PE atağı geçiren 514 hastanın incelendiği başka bir çalışmada da yine en sık semptom dispne (%74,8) olarak bulundu. Bunun dışında da göğüs ağrısı (%45,9), senkop(%8,4), hemoptizi(%5,4), konfüzyon(%3,7) sık görülen semptomlardandı(102).

Dispne genellikle Santral Akut PE'de akut ve şiddetli olmakla beraber; daha küçük ve periferdeki embolilerde hafif ve geçici olabilir(13). Eğer hastada önceden bilinen kardiyopulmoner bir hastalık varsa progresyon gösteren dispne tek semptom da olabilir(13).

Senkop Sağ ventrikülü etkileyen akut PE ile ilişkilidir(103). Ayrıca tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır(12). Bazı çalışmalarda da Senkop ayrıca santral trombüs, Troponin pozitifliği, taşikardi ve takipne ile ilişkili bulunmuştur(101).

Akut PE hastalarında en sık görülen bulgu taşipne (>20/dk) hastaların yaklaşık yarısında görülür(98). Bir diğer sık bulgu olan taşikardi(>100/dk) ise hastaların yaklaşık %25'inde görülür(17,98). Bunlar dışında ateş, DVT bulguları, torakal hassasiyet, Juguler venöz dolgunluk, ral, ronküs ve hipotansiyon görülebilir. Hipotansiyon da sistolik kan basıncının(SKB) < 90 mmHg olması veya kan basıncında en az 15 dakika boyunca >40 mmHg düşüş olması olarak tanımlanır(17,98,104).

Senkop, derin hipoksemi, kardiyak arrest geçiren, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalarda mutlaka masif PTE düşünölmeli ve buna yönelik tetkikler yapılmalıdır(17).

Mevcut verilerle Akut PE hastalarını değörlendirirken en önemli ayırım hastalarda Hipotansiyon olup olmamasıdır(17). Hastalarda hipotansiyon durumu mutlaka değörlendirilmelidir. Hipotansif akut PE hastaları masif PE olarak kabul edilip kontrendike bir durum yoksa hızlıca trombolitik tedavi başlanmalıdır(13,17).

3.1.1.) Tanısal Klinik Olasılık Skorlamaları

Akut PE`de tanısal olasılığı ölçmek, tanı sürecini yönlendirmek ve buna göre de bazı hastaların önceliklendirmesini sağlamak amacıyla çeşitli skorlama sistemleri kullanılır(7). Bunun öncesinde hastalara ampirik klinik değörlendirme yapmak önemlidir. Bu klinik değörlendirme Postero-Anterior Akciğöer Grafisi(PAAG) ve Elektrokargiyogram (EKG) da içörececek şekilde olmalıdır(8,13).

Olasılık skorlama sistemlerinde amaç invaziv tanısal testlerinin kullanımını azaltmaktır. Bunun için en sık kullanılan iki skorlama sistemi Wells ve Modifiye Geneva Skorlamalarıdır(8).(Tablo 4-5) Bu skorlamalar klinikte daha rahat kullanım açısından daha basitleştirilmiş formlara dönüştürölmüş ve validasyonu yapılmıştır(105–107).

İki skorlamada akut PE olasılığını “düşök, orta ve yüksek” olarak belirlerken basitleştirilmiş versiyonlarında ise akut PE olası ve olası değöl olarak sınıflandırılmıştır(8,13,17). Bu iki skorlamanın tanısal etkinliğinin araştırıldığı çokça çalışma vardır. Bu çalışmaların çoğunda etkinlik açısından anlamlı fark bulunamamıştır(108–110).

Akut PE açısından şüpheli 195 hastanın incelendiğı çalışmada Wells skoru ile Modifiye Geneva skoru karşılaştırıldı ve Wells skorunun sensitivite ve spesifitesi daha yüksek bulundu(111).

Tablo 4.
Wells Skorlaması(13,17)

Bulgu	Puan
DVT semptom ya da bulguları olması	3.0
Alternatif tanı olasılığının düşük olması	3.0
Nabız>100 atım/dk olması	1.5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü olması	1.5
Daha önce DVT veya Akut PE öyküsü olması	1.5
Hemoptizi olması	1.0
Malignite öyküsü olması	1.0
≤4 puan: PTE olası değöl >4puan: PTE olası	

Tablo 5.
Modifiye Geneva Skorlaması(13,17)

Bulgu	Puan
>65 Yaş olması	1
Geçirilmiş DVT ve PTE öyküsü	3
1 hafta içinde geçirilmiş cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü olması	2
Aktif malignite olması	2
Unilateral alt ekstremitte ağrısı	3
Hemoptizi	2
Nabız: 75-94 atım/dk arasında olması	3
Nabız: >95 atım/dk olması	5
Bacak palpasyonu ile ağrı yada alt ekstremitede tek taraflı ödem-şişlik olması	4
0-5 puan: PTE olası değil >6 puan: PTE olası	

Geneva skorlaması yalnızca ayaktan başvuran hastalarda valide edildiğinden yatan hastalarda sadece Wells skorlaması kullanılmalıdır(17).

Bu iki skorlama dışında PE Dışlama Kriterleri (PERC) (Tablo 6) ve YEARS kriterleri de özellikle PE tanısını dışlamak açısından kullanılan skorlama sistemleridir(8). Years algoritmasına göre DVT bulgusu olması, Hemoptizi ve PTE en olası tanı olması durumlarından birinin varlığında D-dimer <500 ng/mL ise PTE dışlanır. Bu durumlardan hiçbiri yok ise D-dimer<1000 ng/mL olursa yine PTE dışlanır.

Tablo 6.
Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (PERC)(17)

Yaş<50 yıl
Nabız<100 atım/dk
Satürasyon>%94
Alt Ekstremitede unilateral çap farkı yok
Hemoptizi Yok
Son 4 haftada travma/cerrahi yok
Geçirilmiş VTE öyküsü yok
Hormon kullanımı yok

Zhao ve ark. tarafından Wells, Geneva ve PERC skorlama sistemlerindeki güçlü eleyici faktörlerin D-Dimer ile kombinasyonuyla Legend Skorlaması oluşturuldu. Bu skorlama sisteminde; 1) Aktif Kanser, 2)D-Dimer >1000 ng/mL, 3)DVT Semptom ve/veya Bulguları, 4)Geçirilmiş VTE Öyküsü, 5)Son 1 Ayda Geçirilmiş Cerrahi

ve/veya Travma Öyküsü olmak üzere toplam 5 madde bulunur. Bunlardan 1 tanesinin varlığı Olası PE olarak sınıflandırılır. 2714 hastada yapılan çalışmada bu skorlama sisteminin Wells, modifiye Geneva, PERC skorlama sistemlerinin D-Dimer ile kombinasyonu ve tek başına D-Dimere göre akut PE tanısını öngörmeye daha etkili olduğu gösterilmiştir(112).

3.2.) D-Dimer

D-dimer, çapraz bağlı fibrinin endojen fibrinoliz yoluyla spesifik proteolitik bozunmasının bir ürünüdür. Bundan dolayı D-dimer akut tromboz varlığını göstermesi açısından oldukça duyarlıdır(98). Buna karşın D-dimer; gebelik, periferik damar hastalığı, kanser ve inflamatuvar hastalıklar gibi bir dizi başka durumda da yükselebilir. Bunun için tek başına VTE tanısı koyabilecek spesifiteye sahip değildir(99).

Bundan dolayı D-dimer'in negatif prediktif değeri yüksektir. Wells veya Geneva skorlama sistemlerine göre düşük veya orta olarak sınıflandırılan hastalarda D-dimer de normalse %95 olasılıkla Akut VTE dışlanmış olur. Bu hastalarda 3 ay içerisinde akut trombotik olay gelişme riski <%1 olarak hesaplanmıştır(8,13,17). Bununla birlikte klinik skorlamalara göre yüksek riskli olan hastalarda normal D-dimer düzeyi tanıyı dışlamaz. Ayrıca Masif PTE'de D-dimer düzeyinin tanısal değeri yoktur(8,13).

D-dimer düzeyi genel olarak yaşla beraber yükselir. Dolayısıyla standart cut-off değerleri kullanıldığında yanlış pozitif sonuçlar verir ve spesifitesi azalır. Özellikle 80 yaş üzerinde spesifite %10 seviyelerine kadar düşer(13,113,114). Bu nedenle düşük-orta risk düzeyindeki 50 yaşından büyük akut PE hastalarında yaşa göre standardize edilmiş cut-off(yaş × 10 µg/L) değeri kullanılması önerilir(114).

3.3.) Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA)

Multidetektörlü BTPA akut PTE tanısında öncelikle başvuru alan görüntüleme yöntemidir. Klinik olasılık skorlamalarında PTE açısından yüksek riskli görülen hastalarda doğrudan BTPA veya pulmoner sintigrafi çekilmelidir. Orta-düşük riskli hastalarda ise D-dimer yüksekliği durumunda bu radyolojik tetkiklere başvurulmalıdır(8,13,17).

BTPA'nın akut PE tanısı açısından sensitivitesi %96 ila %100; spesifitesi de %89 ila 98 arasında olduğundan özellikle son yıllarda ilk başvuru alan görüntüleme yöntemidir(115,116). Mevcut bulgular klinik olasılık skorlama düzeyi yüksekse negatif prediktif değer düşük (%60); klinik olasılık skorlama düzeyi düşükse de pozitif prediktif değer düşük(%58) olduğunu göstermektedir(13,116).

Frery ve ark. tarafından yapılan bir metaanalizde özellikle yüksek klinik olasılıklı olup BTPA'da emboli saptanmayan hastalarda en yüksek sensitivite Ventilasyon/Perfüzyon tek foton emisyonunda bilgisayarlı tomografide (V/P SPECT-BT) görülmüştür(117).

Bundan dolayı özellikle yüksek klinik olasılıklı hastalarda BTPA'da emboli saptanmasa bile ek radyolojik tetkikler ile takip edilmelidir(17).

3.4.) Dual-Enerji BT (Dual BT)

Yeni nesil çift tüplü BT cihazları ile damarsal görüntüleme ile beraber pulmoner perfüzyonu da gösterebilir. Bu da V/P sintigrafideki görüntüleme ile benzerlik gösterir. Bu iki modalitenin birlikte değerlendirilebilir olması özellikle periferik küçük trombüslerin gösterilmesinde yarar sağlar. Bununla beraber daha kısa süren, daha düşük doz radyasyon maruziyeti sağlayan ve daha az kontrast madde enjeksiyonu gerektiren bir tetkidir(8,118,119).

Bununla beraber Dual BT'nin Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyonda da kullanılabilir olduğunu gösteren çalışmalar vardır(8).

3.5.) Ventilasyon-Perfüzyon Sintigrafisi (V/Q Sintigrafisi)

V/Q taraması uzun yıllardan beri PE şüphesi için temel tanı testi olmuştur; ancak son yıllarda BT'nin yaygınlaşmasıyla beraber yerini BTPA'ya bırakmıştır. BTPA günümüzde altın standart olarak değerlendirilse bile başta böbrek yetmezliği, kontrast madde alerjisi, obez hastalar olmak üzere V/P sintigrafisi hala kullanılabilir. BT'ye göre 50 kat daha az radyasyon maruziyetine sebep olduğundan genç kadın hastalar ve gebe hastalar da dahil olmak üzere fayda sağlayabilir(118).

Pulmoner sintigrafide radyoaktif maddenin inhalasyonu ile ventilasyon safhası; intravenöz yolla verilmesiyle de perfüzyon safhası için görüntüleme yapılması amaçlanır. Bu iki aşamayı takiben gama kamera ile de görüntü elde edilmiş olunur. Bu görüntü iki boyutlu düzlemde ise planar sintigrafi, üç boyutlu ise de SPECT/BT olarak isimlendirilir(8,120). Literatürde iki boyutlu V/Q'ya göre SPECT'in üstün tanısal değeri ve tekrarlanabilirliği bildirilmektedir; ancak SPECT klinik uygulamada geniş çapta kabul görmemiştir(103).

V/P sintigrafisinde hipoperfüze alanlarda ventilasyon normal görülürse(mismatch), akut PE tanısı ön planda düşünülür(13). V/P sintigrafisi değerlendirilirken üç seçeneğe sonuçlar şeklinde yorumlanır. Bunlar Yüksek Olasılık, Düşük Olasılık ve Non-diagnostik sonuçtur(121). Yüksek olasılık: minimum 1 segment veya minimum 2 subsegmenter mismatch olmasıdır.

Parankimal bozukluklar, plevral hastalıklar, diafragmatik bozukluklar veya PE dışı pulmoner vasküler hastalıklar da Perfüzyon sintigrafide perfüzyon bozukluklarına sebep olabilir. Bu da Perfüzyon sintigrafinin PE tanısı için sensitivitesinin yüksek, spesifitesinin düşük olduğunu gösterir(17).

Belirgin parankimal bozukluğu olmayan ve PAAG'si normal olan hastalarda yalnızca Perfüzyon sintigrafisi çekilebilir. Bu durumda da herhangi perfüzyon defekti olması "mismatch" olarak kabul edilir(13,17).

Tanısal olmayan sonuçların yaklaşık %50 kadar olması, yeterince yaygın olmaması, yorumlanmasında gözlemciler arası farklılık olması ve ayırıcı tanı olanağı sağlamaması V/Q sintigrafisinin kısıtlılıklarındandır(13).

Bunun için SPECT/CT kullanımı non-diagnostic sonuç oranını <%3'e kadar düşürebilir. Ancak bu tetkik yeterince yaygınlaşmamıştır(13).

3.6.) Ekokardiyografi(EKO)

Özellikle RV yüklenmesi, RV'de trombüs, sağdan-sola şant gibi indirekt bulguların görüntülenmesinde faydası olan EKO transtorasik veya transözefagial de yapılabilir(8,17). EKO'nun negatif prediktif değeri %40-50 kadar olduğundan akut PE açısından hastalığı ekarte ettirmez. Bununla beraber özellikle hipotansif hastalarda BTPA çekilmeden önce bakılan EKO'da akut PE bulgusu görülmesi de acil trombolitik tedavi endikasyonu doğurur(13). Sağ ventrikül dilatasyonu akut PE hastalarının yaklaşık %25'inde görülür(122). Ancak daha spesifik EKO bulguları da vardır.

Sağ ventrikül çıkış yolunda ölçülen pulmoner ejeksiyon akselerasyon zamanının < 60 ms olması ile zirve sistolik triküspit kapak gradyanının < 60 mmHg olması kombinasyonu ("60/60" belirtisi) veya sağ ventrikül serbest duvar kontraktilesinin sağ ventrikül apeksine kıyasla baskılanmış olması (McConnell işareti) PTE ile uyumlu bulgular olarak değerlendirilmektedir(13). Spesifite bu iki bulgu için sırasıyla %94 ve %100 olarak hesaplandı. Ancak bu bulguların sensitivitesi çok düşük bulundu. Özellikle McConell bulgusunun sensitivitesi %19 olarak hesaplandı. Bununla beraber bu iki bulgunun kombine edilmesi ile sensitive %36 ve spesifite ise %94 olmaktadır(123).

EKO ayrıca prognozu öngörme açısından da faydalıdır. Akut PE tanısı sırasında bakılan EKO'da Triküspit halkasal düzlem sistolik eksürsyonu (TAPSE) $\leq 1,6$ cm olan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite belirgin derecede daha yüksektir(124).

Sağ Ventrikül / Sol Ventrikül (RV/LV) oranı da yine prognozu göstermesi açısından önemli bir göstergedir. RV/LV oranı $\geq 0,9$ olması 1416 hastanın incelendiği bir çalışmada tüm nedenlere bağlı hastane mortalitesi açısından bağımsız bir prediktif faktör olarak bulundu(125).

Bununla beraber submasif PE hastalarında sağ ventrikül dilatasyonu ve kardiyak enzim yüksekliği olması da mortalitenin artışıyla ilişkilidir. Bu durum bu hastaların submasif yüksek riskli olarak sınıflandırılmasına neden olur ve bu hastaların son yıllarda antikoagülan tedavi ile trombolitik tedaviyi beraber öneren yayınlar da mevcuttur. Ancak yalnızca antikoagülan tedavi ile takip edilip hemodinamik bozukluk ortaya çıkması riski olduğunda trombolitik tedaviyi öneren çalışmalar da vardır(126–128). Bu durumla ilgili daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

3.7.) Pulmoner Anjiyografi

Son yıllara kadar Akut PE tanısında “altın standart” olarak kabul edilmekteydi. Ancak günümüzde BTPA vs. noninvaziv görüntüleme sistemlerinin gelişmesiyle pulmoner anjiyografi artık pek kullanılmamaktadır. Bu yöntem 2 boyutlu düzlemde dolum defektinin veya damarın total tıkanıklığının anjiyografi ile görülmesine dayanır. Yapılan bir çalışmada mortalite %0,5 major komplikasyon %1 ve minör komplikasyon da %5 olarak hesaplandı(13).



4.) KLİNİK YAKLAŞIM

4.1) Tanısı Şüpheli PE Hastalarında Yaklaşım

4.1.1.) Unstabil Hastada Akut PE Şüphesi

İlk aşamada yapılması gereken Akut PE hastalarında Hemodinamik instabilite olup olmaması durumunun değerlendirilmesidir. Hastalarda Hemodinamik instabilite olması mortalite açısından yüksek riskli (Masif) olarak kabul edilir. Bu da prognoz için ana faktördür(13,17,129).

Hemodinamik instabilite: 1)Kardiyak Arrest Durumu; 2)Obstruktif Şok (i. Sistolik Kan Basıncı <90 mmHg veya Uygun sıvı tedavisine rağmen Sistolik Kan Basıncını 90 mmHg'nin üstünde tutabilmek için vazopressör gerekmesi. ve ii. End-Organ Hipoperfüzyonu (bilinç bozukluğu, soğuk-nemli cilt, oligüri/anüri, artmış serum laktat düzeyi.)) ; 3)Persistan Hipotansiyon (Sistolik Kan Basıncı <90 mmHg veya Sistolik Tansiyonda >40 mmHg'lik düşüş olması (akut ve 15 dakikadan uzun süren aritmi, hipovolemi ve sepsise bağlı olmayacak.))(13).

Hemodinamik olarak stabil olmayan PE şüpheli bir hastada birinci önerilen tetkik yatakbaşı EKO'dur. Bu tetkikte sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren bulgu olması acil perfüzyon tedavisi için yeterli endikasyonu oluşturur(8,13,130).

EKO'da sağ ventrikül disfonksiyon bulguları şu şekildedir; 1)Sağ Ventrikül Çapı / Sol Ventrikül Çapı >0,9 olması (apikal 4 boşluklu ölçümde); 2)Sağ Ventrikül Sistolik Disfonksiyonu; 3)BNP >90 pg/mL veya N-terminal pro-BNP(Nt-BNP) > 500 pg/mL olması; 4)EKG değişiklikleri (Komplet veya İnkomplet Sağ Dal Bloğu(RBBB), Anteroseptal ST elevasyonu veya depresyonu, Anteroseptal T negatifliği).

Ayrıca kardiyak enzim yüksekliliği (Troponin I >0.4 ng/m veya Troponin T > >0.1 ng/mL) de Miyosit nekrozunu gösterir. Bu durum özellikle PE hastalarında sağ ventrikülün etkilendiğini göstermesi açısından önemlidir(130,131).

Hemodinamisi stabil olmayan ve sağ ventrikül disfonksiyonu bulunan hastalarda ön planda akut PE düşünülmekle beraber ayırıcı tanıda mutlaka Aort disseksiyonu, akut koroner sendrom, hipovolemi ve akut kapak hastalıkları da düşünülmelidir.

Trombüsün doğrudan görüntülenmesini sağlayan Endobronşial Ultrasonografi ve Transözofageal EKO da yatak başı akut PE tanısında kullanılabilir ancak unstabil hastalarda dikkatli olunmalıdır(8,132).

Bu hastalarda stabilizasyon sağlanır sağlanmaz mutlaka BTPA çekilmeli ve akut PE tanısı doğrulanmalıdır(13).

4.1.2.) Stabil Hastada Akut PE Şüphesi

Bu hastalarda ilk olarak klinik olasılık skorlama sistemlerinden biri ile sınıflandırma yapılmalıdır. Bunlardan en sık kullanılanı da Wells Skorlamasıdır. Buna göre düşük ve orta riskli veya PE olası olmayan hastalarda D-dimer bakılmalıdır. D-dimer

yüksekliği de saptanırsa sonraki test BTPA olmalıdır. Yüksek riskli veya PE olası hastalarda ilk test BTPA olmalıdır. Çünkü bu hastalarda D-dimer düzeyi normal olsa bile PE prevalansının yüksek olması nedeniyle testin negatif prediktif değeri azalır(8,133,134).

4.2.) PE Şiddetinin ve Erken Mortalite Riskinin Değerlendirilmesi

Akut PE hastalarının %30 kadarı ilk 30 günde herhangi bir nedene bağlı olarak ölebilir. Kalan hastaların da %30 kadarında PTE nüks edebilir. Bundan dolayı risk değerlendirilmesi tanısı konulan ya da şüpheli akut PE hastalığının değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir. Bunun sebebi de asemptomatik hastaların bile mortal seyredebilmesidir. Bunun için klinik tanısal olasılığı yüksek olan veya tanısı kesinleşen tüm VTE hastalarında antikoagülasyon tedavisi mutlaka başlanmalıdır(8,13,17,129). Bununla beraber akut PE tanısı konulan hastalarda uygun tedavi yaklaşımını belirlemek için de risk sınıflaması yapılması zorunludur.

Risk sınıflamasında ilk yapılması gereken hastanın hemodinamisinin değerlendirilmesidir. Hemodinamik instabilite kriterlerinden birinin varlığında hasta masif PE olarak kabul edilmelidir. Bu hastalar akut PE hastalarının ortalama %5 kadarını oluştururken; bunlarda mortalite %15 kadardır(8).

Akut PE için prognozunun değerlendirilmesinde ilk kullanılan kriter semptom ortaya çıkaracak büyüklükteki embolide mortalitenin daha fazla olduğuydu(135,136). Sonraki yıllarda ise hipotansiyonun ciddiyeti ile mortalitenin ilişkili olduğu ile ilgili çalışmalar yayınlanmaya başlandı(136).

Miller ve ark. tarafından akut PE sınıflandırması için anatomik yaklaşım önerisi sunuldu. Buna göre anjiyografide tıkanan pulmoner arterlerin yeri sayısı ve büyüklüğüne göre Miller Skoru oluşturuldu. Bu skoru %60'tan yüksekse masif, %41-60 arasındaysa submasif ve %41'den düşükse nonmasif olarak sınıflandırıldı. Daha sonra bu skora ve sınıflama BTPA için de kullanıldı(136,137).

Son olarak kabul edilen değerlendirme hemodinamik stabiliteye göre yapılan yüksek mortalite riski, orta mortalite riski ve düşük mortalite riski şeklinde yapılan sınıflandırma oldu(13,136).

Bu hastalarda Akut PE tanısı konulduktan sonra her zaman ilk yapılması gereken hemodinamik instabilite olup olmasının değerlendirilmesidir. Hemodinami instabil ise bu hastalar yüksek risk olarak sınıflandırılıp hızlıca reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır. Sonraki aşamada stabil hastalar için prognostik kriterlere göre orta ve düşük mortalite riski ile gruplandırılır(8,13,136). Bu kriterler kabaca 2 ana grupta incelenebilir.

4.3.) Pulmoner Emboli Şiddetini Gösteren Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Bulgular (Sağ Ventrikül İlişkili Bulgular)

4.3.1.) Klinik Bulgular

Akut PE ilişkili prognozda en önemli belirteç RV yetmezliğidir. Bunun gösterilmesinde gold standart yöntem Transtorasik EKO olsa da çeşitli laboratuvar ve radyolojik bulgular da RV yetmezliğini gösterebilir(138,139).

Klinik Bulgular: Akut PE`de klinik spektrum çek geniş olsa da bazı klinik bulgular doğrudan mortalite veya hastanede kalış süresi ile ilişkilidir.

Shopp ve ark. tarafından 10 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde 3007 hastanın 12-Derivasyonlu EKG`leri incelendi. Akut PE hastalarında en sık bulgu taşikardi (Kalp Hızı>100 atım/dk) olarak görüldü. Bununla birlikte taşikardinin 30 günlük mortalite ile de ilişkili olduğu saptandı. Ayrıca Sağ Dal Bloğu (RBBB), Atrial Fibrilasyon(AF), S1Q3T3 paterni, V1-V4`te T inversiyonu, aVR`de ST elevasyonunun da 30 günlük mortalite ile ilişkili olduğu görüldü(140,141).

Akut PE hastalarının ortalama %10-20`sinde Senkop görülebilir. Senkop/presenkop akut PE hastalarında daha yüksek tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite ve daha sık hemodinamik instabilite ile ilişkilidir(142,143).

Bu bulgular dışında solunum yetmezliği bulguları (Takipne, SpO2 düşüklüğü) da prognozla ilişkili bulunmuştur(13).

4.3.2.) Görüntüleme Bulguları

RV disfonksiyonu bulgularının belirlenmesinde doğrudan veya dolaylı yöntemler olsa da altın standart Transtorasik EKO`dur. RV disfonksiyonunu EKO`da tanımlayacak genel kabul görmüş ölçüm yoktur. Bunun yerine çalışmalarda ölçüm kombinasyonlarından oluşan sağ ventrikül disfonksiyonu tanımlamaları vardır. Buna bağlı olarak da seçilmiş akut PE hastalarında Transtorasik EKO`da RV Disfonksiyonu sıklığı %40-72 arasında değişmektedir(144). Seçilmemiş akut PE hastalarında ise bu oran %25`tir(122).

EKO`da RV disfonksiyonu tanımlamasında kullanılan ve akut PE mortalite ilişkisi açısından en çok çalışılan kriterler RV/LV çağ oranı $\geq 1$  ve TAPSE<16 mm`dir.

Bunlar dışında diastol sonu RV çapı>30 mm, dört boşluk penceresinde diastol sonu RV çapı/LV çapı > 1, paradoksal septal hareket, RV`de duvar hipokinezi, RV`de aktif trombüs olması da çalışmalarda RV disfonksiyonu tanımlaması için kullanılan kriterlerdendir.

Yapılan çalışmalarda RV/LV çağ oranı ≥ 1 ve TAPSE<16 mm olması tüm nedenlere ve akut PE`ye bağlı mortalite ile ilişkili bulundu. Bunun dışında Mc Connell Bulgusu ve

sağ kalpte aktif trombüs olması da akut PE'ye bağlı mortalite ile ilişkili bulundu(8,13,17,144,145).

Ayrıca EKO'da görülen Patent Foramen Ovaleye bağlı sağdan sola şant da artmış mortalite ilişkilidir(8).

BTPA'dan da RV disfonksiyonunu gösteren bulgular edinilebilir. BTPA'da kalp boşluklarının ölçümü 4 boşluğun görüldüğü kesitlerden ve kısa akslarla yapılmalıdır(146).

BTPA ile ölçülen RV/LV >1 olması RV disfonksiyonu bulgusu olarak kabul edilir. Çünkü bu durum akut PE'nin RV üzerindeki etkisi olan ard-yük artışı ile ilişkilidir. Ayrıca bu oranda artış olmasının akut PE hastalarında tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren birden fazla çalışma vardır(115,147–149).

Ayöz ve ark. tarafından 206 akut PE hastasında yapılan çalışmada RV/LV>1 olması Troponin yüksekliği ile ilişkili bulundu(150). Yine başka bir çalışmada da RV/LV>1 olması 2,4 kat artmış yoğun bakım yatışı riski ile ilişkili bulundu(149).

Pulmoner arter çapı da BTPA'da akut PE prognozu açısından anlamlı bir diğer kriterdir. Buna göre PA çapı 29,9 mm'den daha geniş olan akut PE hastalarında mortalite ve 5 günlük olumsuz olay(ölüm, dekompanzasyon ve acil tedavi ihtiyacı) sıklığı daha fazlaydı(150,151).

Koroner Sinüs çapı >9 mm olması da tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite ile ilişkilidir(148). Bu parametre RV/LV'ye göre kardiyak ritimden daha az etkilenir. Bundan dolayı daha güvenilir sonuçlar sağlayabilir(115).

İnferior Vena Cavaya(IVC) kontrast madde reflüsü sağ kalp yetmezliğine bağlı olarak gelişir. Bu durum Grade I; IVC'ya reflü yok, Grade II; subkardiyal reflü var, Grade III; İntrahepatik reflü var, şeklinde derecelendirilebilir(115). IVC'ya kontrast madde reflüsünün olmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(115,150).

Ayrıca BTPA'da RV/LV volüm oranının>1,2 olması ve Sağ Atrium(RA)/Sol Atrium(LA) volüm oranının >1,2 olması da Akut PE hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilidir(152,153).

Ayrıca akut PE hastalarında BTPA'da saptanan orta veya ileri derecedeki koroner arter kalsifikasyonunun 30 günlük mortalitede artış ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır(154).

4.3.3.) Laboratuvar Bulguları

Miyosit hasarının bir göstergesi olan kardiyak biyobeliteçlerden olan Troponin yüksekliği hemodinamik stabilite durumunda bile daha yüksek mortalite ile ilişkilidir(8,155).

BNP ve NT-proBNP de kalp yetmezliğinde kullanılan biyobelirteçlerdir. Akut PE hastalarında da BNP veya NT-proBNP yüksekliği tüm nedenlere ve akut PE`ye bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuştur(156).

Bu iki belirtecin yüksekliği normotansif hastalarda erken prognoz için pozitif değeri düşük olmakla birlikte; normal değerlerde olması olumsuz olayları erken ekartasyonu açısından önemlidir(8,144).

Urfalıoğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmada D-dimer/Troponin oranı yüksek olması akut PE hastalarında 7 günlük mortalitenin daha yüksek olması açısından anlamlı bulundu(Cut-off:96,39)(157).

Bunlar dışında Laktat seviyesi yüksekliği de doku oksijenizasyonunun yetersizliğini göstermesi açısından normotansif akut PE hastalarında bile daha yüksek hastane mortalitesi ile ilişkilidir(8,158).

Ayrıca serum kreatinin yüksekliği de akut PE hastalarında 30 günlük mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur(8).

4.4.) Pulmoner Emboli Şiddetini/Prognozunu Öngören Skorlama Sistemleri

Hızlı ve doğru bir risk sınıflandırılması optimal tedavi için kritik öneme sahiptir. Bununla beraber düşük riskli akut PE hastaların belirlenip ayaktan takibiyle de maliyet etkin bir yönetim sağlanabilir. Akut PE hastalarında en sık kullanılan, en basit prognozu öngören skorlama aslında hemodinamik instabilitenin olup olmasının değerlendirilmesidir(159).

Ancak hemodinamisi stabil hastalarda prognostik faktörlerin tek başına kullanılması yeteri kadar etkin olmayabilir. Bu yüzden çeşitli klinik, radyolojik ve laboratuvar parametrelerinin kombine edildiği bazı skorlama sistemleri kullanılabilmektedir(13).

4.4.1.) Düşük Riskli Hastalarda Komplikasyon/Olumsuz Durum Öngörme / (Düşük Riskli Hastaları Belirleme)

Düşük riskli akut PE tanımı, tanı sonrası tüm nedenlere bağlı komplikasyon(Tüm nedenlere bağlı ölüm, tekrarlayan VTE, majör kanama vs.) riski düşük(<%1) normotansif, semptomatik akut PE hastalarını kapsar(159).

Bazı prognostik skorlama sistemlerinin sensitivitesi yüksek(>%90) olduğundan, akut PE hastalarında ilk 30 günlük komplikasyonları öngörme açısından daha doğru sonuçlar verir(159).

Geneva Prognostik Skorlaması 6 bağımsız belirtecin değerlendirildiği ve 3 aylık takiplerde oluşabilecek olumsuz durumları öngörür. Akut PE hastalarında bu 6 belirtecin her birinin puanı vardır. Hastanın toplam puanı 2 veya daha az ise bu hastalar düşük riskli kabul edilir.(Tablo 7). Yani bu akut PE hastalarında 3 aylık takiplerde olumsuz durum/komplikasyon gelişme riski %1`in altındadır(160).

Tablo 7.
Geneva Prognoz Skorlaması

Prognostik Faktör	Puan
Kanser	2 Puan
Kalp Yetmezliği	1 Puan
Geçirilmiş DVT Öyküsü	1 Puan
Sistolik Kan Basıncı < 100 mm/Hg	2 Puan
Oksijen Satürasyonu < %90	1 Puan
Ultrasonda DVT Görülmesi	1 Puan

Geneva Prognoz Skorlamasının derivasyon çalışmasında hastaların %61'i düşük riskli; %39'u yüksek riskli olarak sınıflandırıldı. Düşük riskli hastaların %2'si Yüksek riskli hastaların da %26'sı tanıdan sonraki 3 ayda herhangi bir komplikasyon veya olumsuz durum yaşadı(159,161). Validasyon çalışmasında da hastaların %83,8'i düşük riskli olarak sınıflandırıldı. Bu hastaların %5,6'sı, yüksek risklilerin de 15,5'i tanı sonrası takip eden 30 günde öldü(162).

Hestia Kriterleri öncelikli olarak evde takip edilmeye uygun olan hastaları belirlemeyi önceleyen dışlama değişkenlerinin kombinasyonudur(163). Buna göre hastaların akut PE tanısı sonrası ilk 24 saat içerisinde hastaların evde takibi için uygun olup olmadığını değerlendirmek için kullanılabilir(160). Bu kriterler hemodinamik instabilite, oksijen ihtiyacı, organ yetmezliği vb. durumları değerlendiren 11 değişkenden oluşur(Tablo 8). Bu değişkenlerden herhangi birinin pozitif olması hastanın evde takibe uygun olmadığını gösterir(159,160).

Tablo 8.
Hestia Kriterleri(159,160)

Hemodinamik İstabilite? ^a	Hastanede tedavinin >24 saat olması için medikal ya da sosyal bir neden?
Trombolitik veya Embolektomi İhtiyacı?	Kreatin Klirensi <30ml/dk ^c
Aktif Kanama ya da Yüksek Kanama Riski? ^b	Ağır Karaciğer Yetmezliği ^d
En az 24 saat SpO ₂ > %90'ı sağlayacak O ₂ kaynağı?	Gebelik
PE tanısı Antikoagülan tedavi altında konuldu?	Kayıtlı Geçirilmiş Heparinle İndüklenen Trombositopeni Öyküsü?
Intravenöz Analjezi ihtiyacı >24 saat?	

^a SKB <100 mm/Hg ve Nabız >100/dk veya Yoğun Bakıma yatış gerektiren herhangi bir durum

^b Önceki 14 gün içerisinde Gastrointestinal Kanama geçirme öyküsü, Geçirilmiş İnme(Son 4 haftada), Geçirilmiş Cerrahi (Son 2 haftada), Kanama Bozukluğu ya da Trombositopeni (Platelet<75x10⁹/L), Kontrolsüz Hipertansiyon(SKB>180 mm/Hg veya Diastolik Kan Basıncı (DKB)>110 mm/Hg)

^c Cockcroft-Gault formülüne göre hesaplanan kreatinin klirensi

^d Hekimin inisiyatifine bırakılmıştır.

Bu modele göre değerlendirilen 297 tüm kriterlerin negatif olduğu hastada, tanı sonrası 3 aylık takiplerde tekrarlayan VTE oranı %2, majör kanama oranı %0,7 ve mortalite oranı %1 olarak hesaplandı. Bundan dolayı da ilk 24 saatte taburcu edilebilecek hastaları seçebilir(159,160,163). Başka bir çalışmada da NT-proBNP ve Hestia kriterleri karşılaştırıldı. Buna göre Hestia Kriterleri negatif olan hastalarda son 3 ayda VTE tekrar etme riski %1,1 iken NT-proBNP≤500 ng/L olan hastalarda ise %0,7 olarak hesaplandı.

Hestia Kriterleri ile sPESI sınıflamasının karşılaştırıldığı bir çalışmada 30 günlük mortaliteyi belirleme açısından negatif prediktif değerleri sırasıyla %99 ve %100 olarak hesaplandı. Ayrıca 30 günlük olumsuz durumu belirlemesi açısından da negatif prediktif değer her iki skorum için %98 olarak hesaplandı(159,164).

4.4.2.) Orta Riskli Hastalarda Komplikasyon/Olumsuz Durum Öngörme / (Orta Riskli Hastaları Belirleme)

Orta riskli hastalar, akut PE tanısı doğrulanmış, normotansif ancak komplikasyon gelişme riski açısından da yüksek riskli hastalarla benzer özellikler taşıyan hastaları kapsar(159,165). Yalnızca klinik değişkenlerden oluşan prognostik skorum sistemleri düşük riskli akut PE'li hastaları daha iyi belirlerken. Buna karşın klinik değişkenler, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemlerinin kombine edildiği prognostik skorlamalar/yaklaşımlar orta ve yüksek riskli akut PE hastalarını daha iyi belirler(14,17,159,166,167).

Bunun için araştırılan skorlamalardan biri olan Pulmoner Emboli için Prognostik Faktörler (PREP) skoruması; Kanser Öyküsü, Kardiyak veya Solunumsal Hastalığı Öyküsü, Kardiyojenik Şok, Değişen Mental Durum, RV/LV Çap Oranı ve BNP'yi içerir(Tablo 9).

Tablo 9.
Pulmoner Emboli için Prognostik Faktörler (PREP) skoruması

Prognostik Faktörler	Kategoriler	Puanlar
Değişen Mental Durum	Hayır	0
	Evet	10
Kardiyojenik Şok	Hayır	0
	Evet	6
Kanser Öyküsü	Hayır	0
	Evet	6
BNP (ng/L)	<100	0
	100-249	1
	250-499	2
	500-999	4
	≥1000	8
RV/LV Oranı	0,2-0,49	0
	0,5-0,74	3
	0,75-1,00	5
	1,00-1,25	8
	≥1,25	11

Bu skorlamaya göre 0-6 puan arası düşük risk (Class I; Öngörülen Risk:<%5), 7-17 puan orta risk (Class II; Öngörülen Risk:%5-30), 18 ve üzeri yüksek risk (Class III; Öngörülen Risk>%18) olarak sınıflandırılır. Bununla ilgili yapılan PREP çalışmasında tanı sonrası 30 günlük olumsuz durum görülme sıklığı araştırıldı. Buna göre yüksek riskli grupta tanı sonrası 30 günde olumsuz durum görülmesi sıklığı %43,2 olarak hesaplandı. Ayrıca kardiyojenik şok hastaları hariç tutulduğunda 30 günlük olumsuz durum görülme sıklığı %22,2 olarak hesaplandı(159,168).

PROTECT çalışmasında normotansif, semptomatik akut PE hastalarında sPESI, kardiyak Troponin I, BNP ve alt ekstremitte doppler ultrasonografide DVT varlığı araştırıldı. Bunlardan sPESI ve BNP kombinasyonunun akut PE tanısı sonrası 30 günde olumsuz durum gelişmesini öngörme açısından negatif prediktif değeri %100 olarak hesaplandı(169). Tüm değişkenlerin kombinasyonu 30 günlük olumsuz durumu tahmin etmesi açısından %25,8'lik pozitif bir öngörüye sahiptir(eStiMaTe hesaplayıcı). Bu da özellikle hastanede daha yakın takip gerektiren hastaları belirlemede faydalı olabilir(159).

FAST Skorlamasında, Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein(H-FABP)(>6ng/L)(1,5 puan), Taşikardi(Nabız>110)(2 puan) ve Senkop(1,5 puan) kombine edilir. Buna göre 3 puan ve üzerindeki hastalarda 30 günde majör komplikasyon gelişmesi açısından pozitif prediktif değeri %22,1 olarak hesaplandı(170). Modifiye FAST skorunda ise H-FABP yerine yaşa göre uyarlanmış Yüksek Duyarlı Troponin-T kullanılır(171).

BOVA skoru da 4 klinik, laboratuvar, radyolojik kriterin kombine edildiği ve akut PE ilişkili tanı sonrası 30 günlük dönemde olumsuz durumu değerlendiren bir skorlama sistemidir. Normotansif 2216 akut PE hastasının değerlendirildiği çalışmadan elde edilen verilerle oluşturulan bu skorlama sisteminde SKB, RV disfonksiyonu, nabız ve miyokardial hasar değerlendirilmekte ve bu değişkenlere göre hastalar 3 evreye ayrılmaktadır(Tablo 10)(172).

Tablo 10.
BOVA Risk Skorlaması

Prognostik Faktörler	Puanlar
SKB 90-100 mm/Hg arasında	2
Troponin Yüksekliği	2
EKO`da RV Disfonksiyonu	2
Nabız>110/dk	1

Bu skorlamaya göre 0-2 puan alan normotansif akut PE hastaları düşük risk (Evre I), 3-4 puan alanlar orta risk (Evre II), >4 puan alanlar yüksek risk (Evre III) olarak evrelendirilmektedir. Bu skorlamanın oluşturulma çalışmasına göre normotansif akut PE hastalarında tanı sonrası 30 günlük sürede olumsuz durum görülme riski Evre I,II ve III için sırasıyla %4,2; %10,8 ve % 29,2 olarak hesaplandı(159,172).

Fernandez ve ark. tarafından yapılan BOVA skorlaması validasyon çalışmasında da normotansif akut PE hastalarında tanı sonrası 30 günlük PE ilişkili olumsuz durum görülme oranı Evre I, II ve III için sırasıyla %4,4; %18; %42 olarak hesaplandı. Ayrıca 30 günlük PE ilişkili mortalite de sırasıyla %3,1; %6,8; %10,5 olarak bulundu(173).

BOVA skorunun değerlendirildiği başka bir çalışmada da BOVA Evre III olan hastalarda hasta yaşı daha yüksek, akut PE ilişkili hastane mortalitesi ve akut PE'ye bağlı pulmoner enfarktüs sonucu oluşan pnömoni sıklığı daha fazla bulundu(174).

BOVA skoruna serum Laktat yüksekliği eklenerek oluşturulan genişletilmiş BOVA skoru da kullanılabilir. Buna göre Laktat yüksekliği 3 puan olarak değerlendirilir. Toplam puan 0-2 ise Evre I, 3-5 ise Evre II, >5 ise Evre III olarak sınıflandırılır(160).

4.5.) Akut Pulmoner Emboli Prognostik Değerlendirmesinde Ağırlaştırıcı Faktörlerin ve Komorbiditelerin Kombinasyonu

Prognoz skorlamalarından en yaygın kullanılan ve validasyon çalışması en fazla olan Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi(PESI)'dir(175). Aujesky ve ark. tarafından akut PE hastalarında tanı sonrası artan mortalite ve olumsuz durum sıklığına göre 5 ayrı evreye sınıflandırıldığı bir klinik tahmin kuralı sistemidir(16). PESI skorlamasında toplamda 11 kritere farklı puanlar verilir ve toplam puana göre de hastalar Evre I'den Evre V'e kadar sınıflandırılır(Tablo 11). Bu 11 farklı değişken laboratuvar ve radyolojik görüntüleme kriterlerini içermez yalnızca medikal geçmiş ve fizik muayene bulgularını içerir(16,175).

Tablo 11.

Pulmoner Emboli Şiddeti İndeksi(PESI) ve Basitleştirilmiş PESI(sPESI)

Değişken	Puanlama	
	PESI	sPESI
Yaş > 80 yıl olması	Yaş/yıl	1
Erkek Cinsiyet	10	
Malignite Varlığı	30	1
Kalp Yetmezliği öyküsü	10	1*
Kronik Akciğer hastalık öyküsü	10	
Nabız>110 atım/dk	20	1
Sistolik Tansiyon<100 mmHg	30	1
Solunum Sayısı>30 soluk/dk	20	
Ateş <36 °C	20	
Mental Durumda değişiklik	60	
SpO ₂ < %90	20	1
*: Kronik kardiyovasküler hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)		
	Düşük Risk Sınıf I: 65 Sınıf II: 66-85 Yüksek Risk Sınıf III: 86-105 Sınıf IV: 106-125 Sınıf V: > 125	Düşük risk: 0 Yüksek risk: ≥1

PESI skorlamasında Evre I ve Evre II düşük riskli Evre III, Evre IV ve Evre V ise yüksek riskli olarak kabul edilir. Skorlamanın oluşturulma çalışmasında 30 günlük mortalite oranı Evre I için %0-1,6; Evre II için %1,7-3,5; Evre III için %3,2-71; Evre IV için %4-11,4 ve Evre V için %10-24,5 olarak hesaplandı(16).

Bir validasyon çalışmasında da akut PE hastalarında tüm nedenlere bağlı 30 ve 90 günlük mortaliteler araştırıldı. Sonuçta PESI Evre I, II ve III olan hastalarda ölüm görülmezken Evre V için 30 ve 90 günlük mortaliteler sırasıyla %9,2 ve %10,5 olarak bulundu. Bu PESI skoru 30 ve 90 günlük mortalitelerle körele bulundu(176).

Başka bir validasyon çalışmasında da PESI skorunun düşük riskli hastaları tespit edebilme gücü araştırıldı. Buna göre akut PE sonrası tüm nedenlere ve PE spesifik 3 aylık mortalite açısından negatif prediktif değer %99 olarak hesaplandı(177).

538 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada da PESI skorunun akut PE hastalarında 6 aylık ve 1 yıllık mortaliteyi öngörmeye de faydalı bir araç olduğunu göstermektedir(178).

PESI skorlaması klinik kullanım için karmaşık olduğundan daha basit ve kullanışlı bir skorlama ihtiyacı doğmuştur. Bundan dolayı da PESI skorlamasındaki 11 parametrenin tek değişkenli lojistik regresyonu ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan değişkenler çıkarıldı. Bunun sonucunda yaş>80 olması, kanser, kronik kardiyopulmoner hastalık, nabız, SKB ve satürasyon seviyeleri değişkenlerini içeren sPESI oluşturuldu(Tablo 11). Buna göre 6 kriterden birinin varlığı yüksek risk olarak sınıflandırılır. Hiçbirinin olmaması da düşük risk olarak sınıflandırılır(179).

sPESI'nin oluşturulma çalışmasında Düşük Riskli hastalarda 30 günlük mortalite %1; Yüksek Risk grubundakilerde ise %10,9 olarak bulundu. Ayrıca bu iki skorlamanın karşılaştırıldığı bir çalışmada da PESI, sPESI'ye göre daha fazla hastayı düşük riskli olarak sınıflandırdı. Bu da PESI'nin düşük riskli hastaları seçebilme gücünün daha iyi olduğunu gösterdi. Buna karşın sPESI de düşük riskli hastalarda 30 günlük olumsuz durumu öngörme açısından yeterliydi. Bununla beraber PESI ve sPESI benzer sensitivite ve negatif prediktif değere sahiptir. Bu da sPESI'nin akut PE hastalarında 30 günlük mortaliteyi öngörme açısından kullanılabilir olduğunu göstermektedir(179,180).

4.6.) Modifiye Glasgow Prognostik Skala(mGPS)

C-Reaktif Protein(CRP) ve Albümin başta maligniteler olmak üzere bir çok hastalığın prognozunu veya evresinin belirlenmesinde kullanılan parametrelerdir. Bu iki parametrenin kullanıldığı mGPS akciğer, pankreas, kolon ve renal Malignitelerde başta olmak üzere neredeyse tüm malignitelerde surveyi göstermede kullanılan İnflamasyon tabanlı bir prognostik sistemdir. Bu skorlama sistemine göre CRP<10 mg/L olması durumunda Albümin düzeyi kaç olursa olsun 0 puan olur. CRP>10 mg/L

ve Albümin>35 g/L olması 1 puan olarak değerlendirilir. CRP>10 mg/L ve Albümin<35 g/L olması da 2 puan olarak değerlendirilir. Yapılan çalışmalarda puan arttıkça mortalitenin de arttığı gösterilmiştir(180–190).

Oluşturulma çalışmasında Proctor ve ark. 2000-2006 yılları arasında uygun tetkikleri çalışılan 21 669 malignite hastasını incelemiş ve yüksek mGPS skorunun 5 yıllık mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir(182).

Yapılan birden fazla validasyon çalışmalarından birinde Tai ve ark. renal malignite hastalarında yüksek mGPS skorunun nefrektomi sonrası daha sık metastazla ilişkili olduğunu göstermişlerdir(184).

Başka bir validasyon çalışmasında da ileri evre akciğer maligniteli hastalar araştırıldığında Performans Statüsü ve mGPS'nin beraber değerlendirildiğinde surveyi öngörmede tek başına Performans Statüsüne göre daha etkin olduğu gösterilmiştir(186).

Akut PE açısından bu skorlamanın değerlendirildiği çalışma olmamakla birlikte CRP ve Albümin'in ayrı ayrı değerlendirildiği çalışmalar da mevcuttur.

RV/LV oranı ile CRP'nin araştırıldığı bir çalışmada CRP'nin yüksek olduğu Akut PE hastalarında daha sık RV/LV oranı yüksekliği olduğu görüldü. Yine aynı çalışmada 36 aylık takiplerde Yüksek CRP ve Troponin seviyelerinin daha yüksek mortalite ilişkili olduğu gösterilmiştir(191).

Başka bir çalışmada da akut PE hastalarında 5. Günde bakılan CRP düzeyinin yüksek olması mortalite ile ilişkili bulundu(192).

Yine aynı çalışmada akut PE hastalarında 1. ve 5. günlerde bakılan Albümin düzeylerinin düşük olması mortalite ile ilişkili bulundu(192). Başka bir çalışmada da BTPA ile değerlendirilen ve masif PE olarak sınıflandırılan hastalarda daha düşük serum Albümin düzeyi olduğu gösterilmiştir(193).

4.7.) Prognostik Değerlendirme Stratejisi

Akut PE hastalarında klasik risk sınıflandırmasında öncelikle erken ölüm riski yüksek olan, hemodinamisi stabil olmayan yani acil reperfüzyon ihtiyacı olan hastalar belirlenir. Sonraki aşamada tanı sonrası olumsuz durum görülme riski düşük olan ve ayaktan tedavi edilebilecek hastalar belirlenir. Son olarak da komplikasyon riski yüksek ve yakın takip gerektirecek hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gereken akut PE hasta grubu belirlenir(13,194).

Akut PE için en yaygın kullanılan yaklaşım stratejisi Avrupa Kardiyoloji Derneği(ESC) 2019 Akut PE Rehberinde belirtilmiştir. Bu stratejide Klinik bulgular, RV disfonksiyonunun değerlendirildiği görüntüleme ve laboratuvar bulguları kombine edilmiştir ve hastaların tanı sonrası ilk 30 gündeki mortalite tahminlerine göre sınıflandırma yapılır(13,194,195)(Tablo 12).

Tablo 12.
Akut PE Hastalarında 30 Günlük Mortalite Riski

Erken (30 Günlük) Mortalite riski		Hemodinamik instabilite	PESI sınıf III-IV ya da sPESI ≥ 1	TTE veya BTPA'da RV disfonksiyonu	Artmış kardiyak troponin düzeyleri
YÜKSEK		+	+	+	+
ORTA	Orta-yüksek	-	+	+	+
	Orta-düşük	-	+	Biri (+) ya da ikisi de (-)	
DÜŞÜK		-	-	-	Negatif olmalı (İstemeye gerek yok)

2019 ESC Rehberine göre hastalarda ilk değerlendirilen hemodinamik instabilitedir. Hemodinamisi stabil olmayan hastalar direkt olarak yüksek riskli grupta sınıflandırılır ve bu hastalara akut PE tanısı doğrudan veya dolaylı olarak konulduktan sonra acil reperfüzyon tedavisine başlanmalıdır(13).

Sonraki aşamada akut PE tanısı konulan, hemodinamisi stabil ve tanı sonrası 30 günlük olumsuz durum görülme riski düşük olan hastaları belirlemek için ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Bunu değerlendirmek için en güvenilir yöntem PESI veya sPESI skorlamasıdır. Çok sayıda validasyon çalışması PESI skorlamasının özellikle düşük riskli akut PE hastalarının belirlenmesinde daha etkin olduğunu gösterdi. Bundan dolayı da 2019 ESC kılavuzunda PESI skoruna göre Sınıf I veya II olanlar veya sPESI skoru 0 olan akut PE hastaları düşük riskli olarak sınıflandırılır(13,159,194).

PESI skoru sınıf III,IV ve V veya sPESI yüksek olan akut PE hastaları ise orta riskli olarak sınıflandırılır. Bu hastaları da orta-düşük veya orta-yüksek olarak gruplandırmak için tek başına klinik skorlamalar yetersiz kalır. Bunlara ek olarak RV disfonksiyonunu değerlendirmek için laboratuvar ve görüntüleme bulgularına da bakılmalıdır. Çünkü bu hastalardan ani hemodinamik dekompanzasyon gelişebilecek hastalar belirlenmeli bunlara da acil reperfüzyon tedavisi başlanmalıdır(8,13).

Orta riskli hastalardan Transtorasik EKO veya BTPA`da RV disfonksiyonu olan ve kardiyak Troponin düzeyi yüksek olanlar orta-yüksek olarak sınıflandırılır. Bunlardan herhangi birinin varlığı veya ikisinin de yokluğu durumunda da orta-düşük olarak sınıflandırılır. Orta-yüksek gruptaki hastalar antikoagülan tedavi altında yakın takip edilmeli ve hemodinamik instabilite bulguları durumunda acil reperfüzyon tedavisi başlanmalıdır(13).

12 Kohortun dahil edildiği bir metaanalizde PESI I ve II olup RV disfonksiyonu veya kardiyak Troponin yüksekliği olan hastalarda tanı sonrası mortalite daha yüksek bulundu. Bundan dolayı PESI skoruna göre düşük riskli(PESI Sınıf I veya II) olsa bile kardiyak Troponin yüksekliği veya RV disfonksiyonu olan hastalar düşük riskli değil orta-düşük riskli olarak sınıflandırılmalıdır(13,196).

4.8.) Yaklaşım

Akut PE hastalarında uygun tedavinin en kısa sürede başlanması mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından son derece önemlidir. Bu nedenle akut PE hastalarında tanı hızlıca doğrulanmalıdır(8,13).

Akut PE şüphesi olan hastalarda tanısal testler çalışılırken hastaya destek tedavisine başlanmalıdır(Oksijen desteği, sıvı desteği, Vazopressör desteği vs.). Bundan sonraki aşama ise akut PE`nin tedavisinin temelini oluşturan antikoagülan tedavidir(8).

2019 ESC kılavuzuna göre hastalar hemodinamik instabilite, RV disfonksiyonunu gösteren görüntüleme ve laboratuvar bulguları ve PESI/sPESI skorlamasına göre yapılan klinik sınıflamaya göre hastalar Düşük, Orta-Düşük, Orta-Yüksek ve Yüksek olarak sınıflandırılır(Tablo 12)(13).

Bu Klinik Sınıflandırmaya göre de hastaların tedavisi planlanır.

Akut PE hastalarının tedavileri 2020 Türk Toraks Derneği ve 2019 ESC kılavuzuna göre 5 ayrı grupta sınıflandırılır.

4.8.1.) PTE Tanısı Şüpheli ve Hemodinamisi Unstabil Hastalar

Bu grup hastalarda ilk adım hastaların stabilizasyonudur. Bunun için de hastalara solunum desteği verilmelidir. Bu oksijen nazal kanül desteğinden endotrakeal entübasyona kadar değişebilen geniş bir spektrumdadır. Bu hastalarda kanama riski yüksek değilse Unfraksiyone Heparin (UFH)(80 IU/kg, IV) verilmelidir. Hastalara hipotansiyonu düzeltmek için İntravenöz sıvı desteği veya Vazopressör desteği verilmelidir(8,13,17).

Sonraki aşamada hastaların Akut PTE tanısını doğrulamak için en uygun tetkik olan Yatak başı Transtorasik EKO yapılmalıdır. RV disfonksiyonu bulgusu yoksa Hipotansiyon/ Şok`un ayırıcı tanısı yapılmalıdır(17).

Transtorasik EKO`da RV disfonksiyonu bulguları varsa hastaya BTPA çekilebiliyorsa çekilmelidir. Ayrıca koşullar uygunsa Transösefagial EKO veya Alt Ekstremitte Venöz Doppler USG de çekilebilir. BTPA`da Akut PTE bulgusu varsa hastaya doğrudan

reperfüzyon tedavisi verilmelidir. BTPA`da bulgu yoksa diğer Hipotansiyon nedenleri araştırılmalıdır. Hastaya BTPA çekilemiyorsa da hastaya doğrudan Reperfüzyon tedavisi verilmelidir. Ancak en kısa zamanda BTPA çekilip akut PE doğrulanmalıdır(8,13,17).

4.8.2.) PTE Tanısı Şüpheli ve Hemodinamisi Stabil Hastalar

Bu hastalarda klinik olasılık skorlamalarına(Wells Skoru) göre Düşük-Orta Riskli ise hastalarda D-dimer testi çalışılmalıdır. D-dimer düzeyi düşük/normal sonuçlanırsa akut PE dışlanır. D-dimer düzeyi yüksek saptanırsa BTPA veya V/Q sintigrafisi çekilmelidir. Ancak yüksek riskli ise D-dimer çalışılmamalı doğrudan BTPA veya V/Q sintigrafisi çekilmelidir(13,17).

BTPA`da akut PE saptanır veya V/Q sintigrafide akut PE açısından yüksek riskli sonuç saptanırsa hastaya antikoagülan tedavi başlanmalıdır(8,13).

4.8.3.) Hemodinami Unstabil Akut PE Tanılı Hastalar (Yüksek Riskli)

Hastalara mutlaka antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Bununla beraber destek tedavisi başlanmalıdır. Hemodinamisi unstabil olan bu hasta grubuna doğrudan reperfüzyon tedavisi başlanmalıdır(13).

Hastalara reperfüzyon tedavisi olarak ilk seçenek sistemik trombolitiktir. Bunun kontrendike olduğu hastalar veya destek tedavisi olarak Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu (EKMO) uygulanan hastalarda reperfüzyon tedavisi olarak cerrahi embolektomi veya kateter embolektomi uygulanabilir(8,23).

Reperfüzyon tedavisi uygulanan hastalarda ilk beş gün mutlaka IV antikoagülan tedaviye devam edilmeli sonrasında gerekirse uygun oral antikoagülanla devam edilmelidir(13).

Antikoagülan kontrendike ise Vena Kava Filtreleri denenebilir(23).

4.8.4.) Akut PE Tanılı Orta Riskli Hastalar

Bu hastalar hemodinamik olarak stabildir. Bununla beraber PESI/sPESI yüksektir. Bu hastalar mutlaka hastanede yatırılarak takip edilmelidir. Hastalara oral veya parenteral antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Özellikle RV disfonksiyonu görüntüleme ve laboratuvar bulguları olan orta-yüksek riskli grupta hemodinamik instabilite açısından yakın takip gereklidir. Bu durumda hastaya reperfüzyon tedavisi başlanmalıdır(8,13).

4.8.5.) Akut PE Tanılı Düşük Riskli Hastalar

Hemodinami stabil, PESI/sPESI düşük ve RV disfonksiyon bulgusu olmayan bu grupta da tanı sonrası ilk adım oral ya da parenteral antikoagülan tedavi başlanmasıdır. Bu grup hasta için önemli olan ise hastaların evde tedavi açısından değerlendirilmesidir(8,13).

5.) TEDAVİ

5.1.) Destek Tedavisi

5.1.1.) Solunum Desteği

Akut PE hastalarında Satürasyon $<90\%$ ise oksijen desteği sağlanmalıdır. Bu destek en sık nazal kanülle sağlanmakla beraber İnvaziv Mekanik Ventilasyona (IMV) kadar değişebilen geniş bir spektrumda verilebilir. Akut PE hastalarında IMV ve entübasyon sırasında uygulanan indüksiyon anestezisi hipotansiyona neden olabilir. Bunun için IMV yalnızca Yüksek Akımlı Nazal Kanül (HFNO) veya Noninvaziv Mekanik Ventilasyona(NIMV) yanıt alınamazsa uygulanmalıdır. Ayrıca inspiryum sonrası Plato Basıncı <30 cmH₂O ve Tidal Volüm 6 ml/kg olmalıdır(8,13).

5.1.2.) Sıvı ve Vazopressör Desteği

Düşük santral venöz basınç durumunda hastaya 500 cc izotonik mayı 15-30 dakikada gidecek şekilde verilmelidir. Bununla beraber aşırı volüm yükü kardiyak outputu azaltabilir(13,197).

Trombolitik ihtiyacı olan hastalarda genellikle sıvı ihtiyacının yanında vazopressör ihtiyacı da olabilmektedir. Bu durumda ilk seçenek Noradrenalindir(0.2–1.0 µg/kg/dk). Ayrıca kardiyak arrest durumunda da Noradrenalin kullanılır(13).

Bunun dışında akut PE hastalarında kardiyak arrest gelişmesi durumunda hastalara resüsitasyon sırasında trombolitik tedavi verilmelidir. Bununla beraber 60-90 dk resüsitasyona devam edilmelidir(8).

5.2.) ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

Antikoagülan tedavi akut PE tedavisinin temelini oluşturur. Antikoagülan tedavinin minimum 3 ay kullanımının prognozu iyileştirdiği ve nüksü azalttığını gösteren çalışmalar vardır. Bu kullanım yeni trombüs oluşumunu önleyerek sekonder profilaksi sağlar(17).

5.2.1.) Unfraksiyone Heparin(UH)

UH etkisini Faktör Xa'yı inhibe ederek gösteren parenteral bir antikoagülan ajandır. Bununla beraber indirekt Trombin inhibitörüdür. Ayrıca Faktör XIa ve IXa'yı da inhibe eder. Yarı ömrü 30 dakika ila 3 saat arasındadır.

Dozu 80 IU/kg yükleme sonrası 18 IU/kg/saat infüzyona geçilmelidir. %5 Dekstroz içinde gönderilmesi uygundur(198). Takibi aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı(aPTZ) ile yapılır(13).

UH ağır trombositopenide, Heparin Sodyum aşırı duyarlılığında, Dissemine İntravasküler Koagülasyon(DIC) dışındaki ciddi kanamalarda, intrakraniyal kanama şüphesinde mutlak kontrendikedir(8,17). Bununla beraber Kreatin Klirensi < 30 ml/dk. ise UH kullanılabilir(8).

UH ile Direkt Etkili Oral Antikoagülanların(DOAK) karşılaştırıldığı bir çalışmada UH DOAK'lara göre daha yüksek majör kanama ve intrakraniyal kanama riski ile ilişkili bulundu(199). Yine başka bir çalışmada da UH başlanan akut PE hastalarının yalnızca %1,3'ü 12 saatte terapötik aralığa ulaştı. Kullanımının ve takibinin zorluğu, yan etkiler ve etki gücünün kısıtlılığından dolayı UH'nin akut PE tedavisinde kullanılmaması gerektiğini savunan çalışmalar da vardır(200,201).

5.2.2.) Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin(DMAH)

UH'ya göre Faktör Xa'yı çok daha efektif inhibe eder. Takibe gerek yoktur. Trombositopeni ve diğer yan etkileri UH'ya göre daha azdır. Son çalışmalarda başlangıç ve idame tedavide UH'ya tercih edilmesi önerilmiştir. Kreatin Klirensi < 30 ml/dk ise UH kullanılmalı veya DMAH dozu yarıya düşürülmelidir(8,17).

50 kilogramın altında veya 100 kilogramın üstündeki hastalarda plazma anti-Faktör Xa düzeyi ile ilaç dozu takibi yapılmalıdır.

Komplikasyon ve etkinlik açısından DMAH'lar arasında fark olmamakla birlikte ülkemizde en sık kullanılan Enoksaparin'dir. Bunun dışında Dalteparin, Bemiparin, Tinzaparin, Nadroparin de ülkemizde kullanılan diğer DMAH molekülüdür(17).

5.2.3.) Fondaparinux

Akut PE hastalarında subkutan tek doz olarak başlangıç tedavisinde kullanılabilir. Fondaparinux'un asıl önemli kullanım yeri özellikle UH veya DMAH'a bağlı gelişen Heparinle İndüklenen Trombositopenide (HIT) bu ilaçlar yerine kullanılabilmesidir(17).

5.2.4.) K Vitamini Antagonistleri

En yaygın kullanılanı Warfarin'dir. Birçok ilaç veya besin ile etkileşime girebilir. Karaciğer enzimlerini yükseltebilir. Plasentadan geçip teratojenik etki yapabilir. Özellikle trombüs yükü fazla olan veya hipotansiyon riski olan hastalarda erken dönemde başlanmamalıdır. Bu hastalarda tedavi DMAH veya UH ile başlanmalıdır(8).

İlaç dozu takibinde INR kullanılmalıdır. INR düzeyi 2-3 arasında tutulmalıdır. İlaç başladıktan sonra belirli aralıklarla INR takibi yapılmalıdır. Ayrıca mekanik kalp kapağı olan hastalar ve Antifosfolipid Sendromu olan hastalarda Warfarin dışında başka antikoagülan kullanılmamalıdır(202). Warfarin dozu günde 15 mg veya haftada 105 mg'dan fazla ve INR uygun düzeyde değilse Warfarin direnci söz konusudur. Bu durumda DMAH veya DOAK'lara geçilmesi daha uygun olur(8).

5.2.5.) Direkt Oral Antikoagülanlar (DOAK)

Dabigatran Trombin'i, Rivaroxaban, Edoksaban ve Apiksaban ise Faktör Xa'yı doğrudan inhibe eder. Oral kullanılırlar. Yakın takip gerektirmezler. Doz ayarlamasına gerek yoktur. İlaç etkileşimi görece daha azdır. Daha az komplikasyon görülür. Bu avantajlarından dolayı kullanımı son yıllarda yaygınlaşmıştır. Bununla beraber

gebelerde, emzirenlerde ve Trombin eksikliği olanlarda kullanımı önerilmez. Ayrıca gastrointestinal ve üriner malignitelerde ilk tercih DMAH olmalıdır(8,13,17,203).

Yapılan çalışmalarda stabil PE Akut dönem tedavisinde Rivaroxaban ve Apiksaban'ın standart tedavi kadar etkili olduğu bunun yanında Warfarine göre de daha az majör kanama görüldü. Bunun yanında total olumsuz durum görülme sıklığı standart tedavi ile DOAK grubunda da benzerdi(204–207).

5.3.) REPERFÜZYON TEDAVİSİ

Reperfüzyon tedavisi, doğrudan pıhtı yükünün hızlıca azalmasını sağlayan tedavilerdir. Sistemik trombolitik, kateter aracılı trombolitik ve cerrahi embolektomi kapsar.

Hemodinamisi unstabil akut PE hastalarında ilk seçenek kurtarıcı tedavi trombolitik tedavidir. İlk 48 saatte belirgin faydası görülürken 14 güne kadar da verilebilir. Yüksek riskli akut PE hastalarında mutlaka trombolitik verilmelidir. Bunun yanında orta-yüksek riskli akut PE hastalarında da yakın takip yapılmalı ve hemodinamik instabilite riski yüksek olan hastalara (Laktat $\geq$ 2mmol/L; eşlik eden DVT; nabız/kan basıncı $>$ 1(Şok İndeksi); sPESI $>$ 1) kontrendike değilse trombolitik tedavi verilmelidir(8).

Trombolitik tedavide en sık kullanılan ajan doku Plazminojen aktivatörü olan Alteplaz'dır. Alteplaz'ın yarı ömrü 4-6 dakikadır. Standart uygulamada 100 mg 2 saatte verilir. Ancak kanama riski yüksek olan hastalarda yarı doz uygulanabilir. Ayrıca 65 kilogramdan zayıf hastalarda 1,5 mg/kg 2 saatte gidecek şekilde uygulanır(13).

Ayrıca orta-yüksek akut PE grubundaki hastalarda da yarım doz Alteplaz uygulamasını öneren çalışmalar vardır(208,209).

Kanama riski yüksek olan hastalarda diğer reperfüzyon tedavi seçenekleri olan kateter aracılı trombolitik ve cerrahi embolektomi de kullanılabilir(8).

6.) MATERYAL ve METOD

Çalışmamız retrospektif niteliktedir. Bu çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınan 14.02.2024 tarihli 120 sayılı onayı alındı. Çalışmamız Helsinki Bildirgesi etik ilkeleri çerçevesinde yapılmıştır.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği ve Yoğun Bakımında 01.01.2020-01.01.2024 tarihleri arasında yatışı yapılmış olup akut PE tanısı BTPA ile kesinleştirilmiş hastalarda 30 günlük ve 90 günlük mortalitenin araştırılması amacıyla mGPS ile PESI skorunun kıyaslanması amaçlandı. Hastaların yaş, cinsiyet, demografik özellikleri, eşlik eden kronik hastalıkları(DM, HT, Malignite vd.), sigara alışkanlıkları, risk faktörleri(Tablo 2) gibi tanımlayıcı verileri değerlendirildi.

Hastaların tanı anında kaydedilen sistolik TA, diastolik TA, nabız, solunum sayısı, oksijen saturasyonu gibi vital bulguları da incelendi.

Hastaların kan grubu, hemoglobin, platelet, Nötrofil/Lenfosit oranı(NLR), CRP, Albümin, CRP/Albümin, Potasyum, Kalsiyum, Sodyum, Üre ve Kreatin gibi tanı anında bakılmış olan laboratuvar tetkikleri değerlendirildi.

Bu tetkiklerin normal aralık değerleri ve birimleri şu şekildedir.

Hemoglobin: 13-14,5 g/dL*	Potasyum: 3,5-5 mmol/L
Platelet: 150 – 450x10 ³ g/dL*	Sodyum: 135-145 mEq/L
CRP: 0-5 mg/L **	Kalsiyum: 8,5-10,5 mg/dL
Albümin:35-50 g/L	Kreatin: 0,5-1,2 mg/dL*
Hemoglobin: 13-14,5* g/dL	Üre: 20-50 mg/dL *

*: Yaşa ve cinsiyete göre değişmekle birlikte ortalama değerler

**: CRP tetkikleri konvansiyonel yöntemle ölçülmüştür.

Hastalarda mortalite riskine göre sınıflama ERS/ESC 2019 Akut Pulmoner Emboli rehberinde belirtildiği üzere düşük, orta-düşük, orta-yüksek ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır.

Çalışmamızda hastalar klinik prognostik skorlamalar açısından Türk Toraks Derneği 2020 yılı Akut Pulmoner Emboli rehberinde belirtildiği gibi sPESI skoru 1 ve üzerinde ise ve/veya PESI skoru 86 ve üzerinde ise yüksek risk olarak; sPESI skoru 0 puan ve PESI skoru 85 puan ve altında ise düşük riskli olarak sınıflandırıldı.

Hastalar mGPS`da belirtildiği üzere CRP değeri 10 mg/L altında olması 0 puan olarak; CRP>10 mg/L ve Albümin <35 g/L olması 1 puan olarak; CRP>10 mg/L ve Albümin> 35 g/L olması da 2 puan olarak kaydedildi.

Hastaların hastane yatış süresi, trombolitik uygulanıp uygulanmadığı, yatış sırasında komplikasyon gelişip gelişmediği değerlendirilip kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; vital bulguları, PESI ve sPESI, Wells, Modifiye Geneva skorları kayıt altında olması, Radyolojik tetkiklerden BTPA ve Transtorasik

EKO görüntülemeleri yapılmış olması, laboratuvar tetkiklerinden CRP, hemogram, Albümin, Üre, Kreatin çalışılmış olması olarak belirlendi.

Çalışmadan hariç tutma kriterleri; 18 yaşından küçük hastalar, tanı anındaki CRP, Albümin, hemogram tetkikleri eksik olan hastalar, görüntüleme tetkikleri eksik olan hastalar, PESI ve sPESI skorlamaları kayıtlı olmayan hastalar, vital bulgu kayıtları eksik olan hastalar hariç tutuldu.

Hastalarda yeniden akut PE gelişip gelişmediği, 30 günlük ve 90 günlük mortalite takibi verilerine Sağlık Bakanlığı E-Nabız sistemi üzerinden ulaşıldı.

6.1.) İstatistiksel Analiz

Çelikhisar ve ark. tarafından yapılan çalışmada PESI skoru ile Geneva skorunun mortalite üzerine etkisi kıyaslanmıştır(192). Bu çalışmadaki veriler örnek alınarak Effect Size hesaplandı. Bu Effect Size kullanılarak Gpower programı ile Örneklem büyüklüğü hesaplandı. Effect Size 0.4100772, alfa=0,05 ve güç=0,95 alınarak gerekli olan minimal örneklem büyüklüğü 326 olarak bulundu.

Çalışmada hasta grupları belirli özelliklerine göre sınıflandırıldı. Ölçüm verileri ortalama±standart sapma, medyan, minimum ve maksimum şeklinde gösterildi. Kategorik veriler ise sayı ve yüzde şeklinde belirtildi. Kategorik verilerin grupları arasında istatistiksel olarak fark olup olmamasına Chi-kare testi kullanılarak karar verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testi, Kurtosis ve Skewness, varyasyon katsayısı ve histogram incelemesi ile karar verildi. Sürekli ve normal dağılıma uyan veriler Student-t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılıma uymayan veriler ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üçlü karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi kullanıldı ve Bonferroni düzeltmesi yapılarak değerlendirildi.

mGPS ve PESI skorlarının birbiriyle ve CRP, Albümin, NLR, sistolik TA ile korelasyon analizi yapıldı. En az biri normal dağılmayan ve kategorik sıralanan değişkenler arası ilişkiler ve korelasyon katsayısı için Kendal`s Tau Korelasyon analizi yapıldı.

PESI skorunun düşüklüğünü ve yüksekliğini tahmin etmek için çeşitli parametrelerle tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu analiz sonucunda uygun parametreler çok değişkenli lojistik regresyon analiz modeline alındı. Modelin uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı.

ROC analizi yapıldı. Cut-off değeri belirlemek için 30`dan fazla metod mevcuttur. Bunlardan bazıları Youden-J indeksi, ve sensitivite spesifite toplamıdır. Tarafımızca cut-off değeri belirleme yöntemi olarak sensitivite + spesifite toplamının maksimum değerinde karşılık gelen değer cut-off olarak belirlendi(210).

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Science) 27.0 Windows paket programı ile yapılmış, kritik karar verme değeri olarak $p<0,05$ alınmıştır.

7.)BULGULAR

Dicle Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Servisi ve Solunumsal Yoğun Bakımda 01.01.2020 ile 01.01.2024 tarihleri arasında yatışı yapılmış olan toplam 436 akut PE hastasından 334'ü çalışmaya dahil edildi. Hastalardan 102'sinin eksik laboratuvar tetkiki olması, vital bulguları kayıtlarının eksik olması ve/veya Wells Skoru, Geneva Skoru veya PESI skorundan herhangi birinin eksik olmasından dolayı çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaş ortalaması $61,52 \pm 17,12$ olarak hesaplandı. 334 akut PE hastasının %53,6'ı kadın (n=179); 155'i de erkekti(%46,4). Hastaların %69,8'i hiç sigara içmemişti(n=233). %18,9'u da aktif içiciydi(n=63)(Tablo 13).

Hastaların 116'sının (%34,7) tanı anında E-nabız veya hasta dosyası kayıtlarında herhangi bir Ek hastalık öyküsü yoktu. %65,3'ünün ise bir komorbiditesi vardı(Tablo 13).

Tablo 13.
Hastaların Sosyodemografik/Tanımlayıcı Özellikleri

	Min.-Max	Medyan	Ortalama $\pm$ SS
Yaş	18-99	65,5	61,52 $\pm$ 17,12
		n	%
Cinsiyet			
Kadın		179	53,6
Erkek		155	46,4
Sigara			
Aktif İçici		63	18,9
Exsmoker		38	11,4
Nonsmoker		233	69,8
Ek Hastalık^a			
Yok		116	34,7
Var		218	65,3
Kan Grubu			
0 Rh Negatif		8	2,4
0 Rh Pozitif		37	11,1
A Rh Negatif		7	2,1
A Rh Pozitif		75	22,5
B Rh Negatif		8	2,4
B Rh Pozitif		20	6,0
AB Rh Negatif		3	0,9

AB Rh Pozitif	23	6,9
Bilinmiyor	153	45,8

Predispozan Faktör Düzeyi**

Zayıf	82	24,6
Orta	77	23,1
Majör	96	28,7
Unprovoke	79	23,7
Toplam*	334	100,0

* : n değerleri grup toplamını yüzde değerleri ise grubun toplam içindeki oranını gösterir; ^a:Ek Hastalık(Malignite, Hipertansiyon, Diabetes Mellitus, vd.)

** : Tablo 2`de belirtilen durumlara göre sınıflandırma yapıldı. Bunlardan hiç biri saptanmayan hastalar Unprovoke olarak sınıflandırılmıştır.

Bunlardan en sık görülen ek hastalıklar; hipertansiyon (%21,7), DM (%14,2) ve malignite (%9,3) olarak görüldü.

Hastaların %23,7`sinde Tablo 2`de belirtilen predispozan faktörlerden hiç biri tespit edilemedi(n=79). 96`sında ise ESC 2019 kılavuzu sınıflamasına göre majör risk faktörü belirlendi (%28,7)(Tablo 13).

Hastaların tanı anında, herhangi bir tedavi başlanmadan evvel kaydedilen vital bulguları Tablo 14`te gösterilmiştir. Buna göre hastaların sistolik TA ortalaması 121,21±18,82 mmHg; nabız ortalaması ise 96,31±18,23 atım/dk olarak hesaplandı (Tablo 14).

Tablo 14.
Hastaların Tanı Anındaki Vital Bulguları

	Ort.±SS	Medyan	Min-Maks.
Sistolik TA (mmHg)	121,21±18,82	120,0	60-190
Diastolik TA (mmHg)	72,59±12,88	70,0	30-130
Solunum Sayısı (soluk/dk)	19,97±5,13	19,0	10-45
Nabız (atım/dk)	96,31±18,23	95,0	50-170
Satürasyon (%)	88,47±9,01	90,0	50-100

Hastaların tanı sırasında bakılan laboratuvar tetkiklerinden CRP için ortalama 67,6±114,9 mg/L, ölçülen maksimum değer de 476 g/L`ydi. Albümin düzeyi ortalaması da 32,0±6,4 olarak hesaplandı.

Hastalarımızın Üre için ortalaması $46,0 \pm 32,6$ olarak hesaplandı. NLR(Nötrofil/Lenfosit Oranı) için de ortalama $7,6 \pm 11,5$, maksimum değer 148,0'dı.(Tablo 15)

Tablo 15.
Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Parametreleri

	n	Ortalama $\pm$ SS	Min.	Max
Platelet (x10³ /uL)	334	251,4 $\pm$ 114,9	6,0	771,0
CRP (mg/L)	334	67,6 $\pm$ 70,0	1,4	476,0
Albümin (g/L)	334	32,0 $\pm$ 6,4	13,3	47,3
NLR	334	7,6 $\pm$ 11,5	0,5	148,0
Hemoglobin(g/dL)	334	12,6 $\pm$ 2,4	6,1	20,1
Sodyum(mmol/L)	331 ^a	136,6 $\pm$ 5,0	119,0	162,0
Kalsiyum(mmol/L)	324 ^b	8,7 $\pm$ 0,8	6,6	12,0
Potasyum(mmol/L)	330 ^c	4,3 $\pm$ 0,6	2,2	6,6
Üre(mg/dL)	333 ^d	46,0 $\pm$ 32,6	7,0	353,0
Kreatin(mg/dL)	333 ^e	0,9 $\pm$ 0,5	0,24	4,15

^a:3 missing ^b:10 missing ^c:4 missing ^d:1 missing ^e:1 missing

NLR: Neutrophil/Lymphocyte Ratio; CRP:C-Reaktif Protein

Hasta grubumuzun erken mortalite riski açısından 12'si (%3,6) yüksek riskli; %26,0'ı(n=87) orta-yüksek riskliydi. En geniş grubu %47,0'lık (n=157) oran ile orta-düşük grup oluşturdu ve 78 hasta da (%23,4) düşük riskli olarak sınıflandırıldı. (Tablo 16)

Hastaların %69,8'inde (n=233) alt ekstremitelerde akut DVT saptanmadı. Olguların 215'inde (%64,4) Transtorasik EKO'da RV yetmezlik bulgusu görülmedi. Hastaların %5,4'üne (n=18) sistemik trombolitik tedavi verildi. 30 günlük mortalite takiplerinde 29 hasta (%8,7) tanı sonrası ilk 1 ayda mortal seyretti. Bununla beraber 90 günlük mortalite incelemesinde toplam 41 hastada(%12,3) mortalite görüldü. 41 hastada (%12,3) takip süresi boyunca tedavi sonrası veya tedavi sırasında nüks gelişti (Tablo 16).

Tablo 16.
Hastaların Emboli Özellikleri

	n	%
PE Sınıflaması		
Düşük	78	23,4
Orta-Düşük	157	47,0
Orta-Yüksek	87	26,0
Yüksek	12	3,6
DVT		
Yok	233	69,8
Var	101	30,2
EKO Bulgusu*		
Yok	215	64,4
Var	119	35,6
Trombolitik		
Verilmedi	316	94,6
Verildi	18	5,4
30 Günlük Mortalite		
Yok	305	91,3
Var	29	8,7
90 Günlük Mortalite		
Yok	293	87,7
Var	41	12,3
Nüks**		
Yok	293	87,7
Var	41	12,3

*Eko Bulgusu:RV Disfonksiyonunu gösteren bulgular: RV/LV>1, RV Dilatasyonu, Triküspit Yetmezliği, PA çapı artışı, Mc conell Bulgusu.

** Geriye dönük olarak incelenen süre boyunca herhangi bir dönemde yeniden Akut PE atağı geçiren hastalar Nüks olarak kabul edildi.

Tablo 17.
Hastaların Wells ve Modifiye Geneva Skorları Dağılımı

Wells Skoru	n	%
0-4 arası	220	65,9
4,5 ve üstü	114	34,1

Modifiye Geneva Skoru	n	%
0-3	61	18,3
4-10	233	69,8
11 ve üstü	40	12

Klinik olasılık skorlamaları incelendiğinde 0-4 arası puanla 'Akut PE olası değil' olarak sınıflandırılan 220 (%65,9) hasta vardı. Ayrıca Modifiye Geneva Skorlamasına göre ise hastaların %69,8'i orta olasılık olarak sınıflandırıldı (Tablo 17).

Tablo 18.
Hastaların mGPS, PESI ve sPESI Skorları Dağılımı

	n	%
mGPS		
0	49	14,7
1	63	18,9
2	222	66,5

PESI Skorlaması	n	%
0-85	126	37,7
86 ve üstü	208	62,3

sPESI Skorlaması	n	%
0	101	30,2
1 ve Üstü	233	69,8

mGPS: Modifiye Glasgow Prognostic Scale; sPESI: simplified Pulmonary Emboli Severity Index; PESI: Pulmonary Emboli Severity Index

Prognostik skorlamalar değerlendirildiğinde toplam 334 akut PE hastasının %66,5'inde (n=222) mGPS puanı 2 olarak hesaplandı. 63 hasta(%18,9) 1 puan, 49 hasta(%14,7) ise 0 olarak puanlandı. PESI skorlamasına göre 85 ve daha az puan alan hasta sayısı 126'ydı(%37,7). 85'ten yüksek puan alanların oranı ise %62,3'tü(n=208). sPESI skorlama sistemine göre yapılan grupta ise 233(%69,8) hasta 1 puan ve üstü alarak yüksek riskli olarak sınıflandırıldı(Tablo 18).

Tablo 19.
mGPS`nin Cinsiyete göre Dağılımı

			mGPS				
			0	1	2	Toplam	p
Cinsiyet	Kadın	n	24	29	126	179	0,251*
		%	13,4	16,2	70,4	100,0	
	Erkek	n	25	34	96	155	
		%	16,1	21,9	61,9	100,0	
Toplam		n	49	63	222	334	
		%	14,7	18,9	66,5	100,0	

mGPS: modified Glasgow Prognostic Scale *:Pearson ki-kare; **p>0,05 anlamlı olarak kabul edilmedi.

Hastaların mGPS skorlarının cinsiyete göre dağılımları incelendiğinde 179 kadın hastanın %70,4`ünün (n=126) mGPS skoru 2, 24`ü de 0 olarak hesaplandı. 155 erkek hastanın da 96`sının (%61,9) mGPS skoru 2 oldu. Buna göre hastaların mGPS skoru ile kadın ve erkek cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(p=0,251). Ancak her iki cinsiyette de mGPS skoru 2 daha yüksekti.(Tablo 19)

Tablo 20.
Hastaların Ek Hastalık Varlığına Göre mGPS`nin Değerlendirilmesi

			mGPS						
			0	1	2	Toplam	p		
Ek Hastalık ^a	Yok	n	13	15	88	116	0,028*		
		%	11,2	12,9	75,9	100,0			
	Var	n	36	48	134	218			
		%	16,5	22,0	61,5	100,0			
		Toplam		n	49	63		222	334
				%	14,7	18,9		66,5	100,0

^a:HT, DM, Malignite, Kalp Yet. KOAH, diğerleri mGPS: modified Glasgow Prognostic Scale *:Pearson ki-kare; **p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Hastaların belirtilen komorbiditelerden biri veya daha çok hastalığı olması durumu ile mGPS skoru karşılaştırıldığında; ek hastalığı olan ve mGPS skoru 2 olarak hesaplanan hasta sayısı 134`tü(%61,5). Bununla birlikte ek hastalığı olmayan 116 hastanın da 88`inin(%75) mGPS skoru 2 olarak hesaplandı. Yapılan istatistiksel analizde hastaların mGPS skoru ile ek hastalık olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı(p=0,028). Buna göre komorbiditesi olan hasta grubunda mGPS skoru daha yüksekti. (Tablo 20).

Tablo 21.

Hastaların Sigara İçme Durumuna Göre mGPS'nin Değerlendirilmesi

			mGPS				p
			0	1	2	Toplam	
Sigara Öyküsü	Aktif İçici	n	10	16	37	63	0,393*
		%	9,2	11,9	41,9	100,00	
	Exsmoker	n	5	4	29	38	
		%	13,2	10,5	76,3	100	
	Nonsmoker	n	34	43	156	233	
		%	14,6	18,5	67,0	100,0	
	Toplam	n	49	63	222	334	
		%	14,7	18,9	66,5	100,0	

mGPS: modified Glasgow Prognostic Scale *:Pearson ki-kare; **p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi

Sigara içen 63 hastadan %41,9'u(n=37) mGPS skor 2 olarak sınıflandırıldı. Hiç sigara içmemiş 156 hastadan 233 hastadan ise %67,0'ı(n=156) mGPS skor 2 olarak değerlendirildi. Yapılan istatistiksel analizde mGPS skoru ile sigara içme alışkanlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,393)(Tablo 21).

Tablo 22.

Akut PE Hastalarının Predispozan Faktör Düzeyleri ile mGPS Skorlarının Karşılaştırılması

			mGPS				p
			0	1	2	Toplam	
Risk Faktörü Düzeyi	Unprovoke	n	28	29	22	79	<0,001*
		%	35,4	36,7	27,8	100,0	
	Düşük	n	5	13	64	82	
		%	6,1	15,9	78,0	100,0	
	Orta	n	6	3	68	77	
		%	7,8	3,9	88,3	100,0	
	Yüksek	n	10	18	68	96	
		%	10,4	18,8	70,8	100,0	
	Toplam	n	49	63	222	334	
		%	14,7	18,9	66,5	100,0	

mGPS: modified Glasgow Prognostic Scale *:Pearson ki-kare; **p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Hastalarımızın 79'unda ERS/ESC 2019 Akut PE kılavuzunda belirtilen risk faktörlerinden herhangi biri tespit edilmedi. Bu 79 hastanın da 22'si (%27,8) mGPS skoru olarak 2 puan aldı. Düşük risk skoru olan 82 hastadan 64'ü (%78,0) mGPS skor 2 olarak sınıflandı. Orta riskli 77 hastanın 68'i (%88,3); yüksek riskli 96 hastanın %70,8'i de mGPS 2 olarak gruplandırıldı.

Bunun sonucunda mGPS skoru ile akut PE risk faktörü düzeyi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu($p<0,001$). Buna göre risk faktörü düzeyi arttıkça mGPS skoru da anlamlı olarak artmaktadır (Tablo 22).

Tablo 23.
Hastaların Vital Bulgularına Göre mGPS'nin İncelenmesi

	mGPS		p
	0 veya 1 n=112	2 n=222	
	Ort.±SS	Ort.±SS	
Sistolik TA	124,6±13,9	119,5±20,7	0,009*
Diastolik TA	74,0±10,4	75,0±10,2	0,115*
Nabız	86,5±12,5	101,2±18,7	<0,001*
Solunum Sayısı	17,0±3,0	21,0±5,0	<0,001**
Satürasyon	94,3±4,5	85,5±9,3	<0,001**

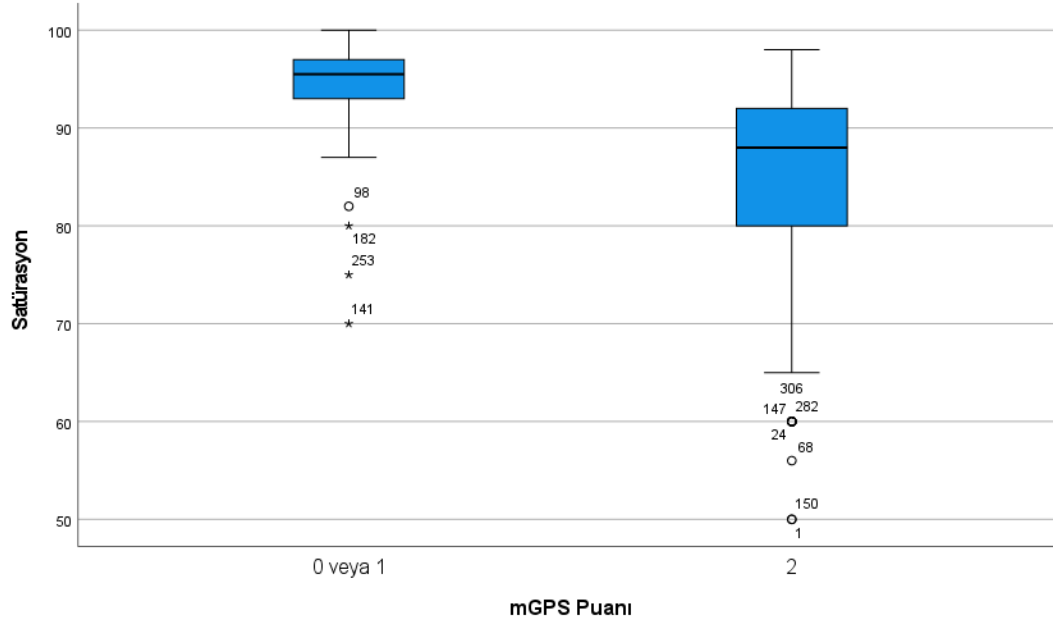
*: Student t Test. **: Mann-Whitney U Test. SS:Standart Sapma; mGPS: Modifiye Glasgow Prognostic Scale; $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Hastaların vital bulguları ile mGPS skorlarının incelenmesinde; mGPS skoru 2 olan grupta sistolik TA ortalaması 119,5 mmHg (SS:±20,7), diastolik TA ortalaması 75,0 mmHg (SS: ±10,2) olarak hesaplandı. Yapılan istatistiksel analizde diastolik TA ile mGPS skoru arasında anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo 23).

Hastaların nabız, solunum sayısı, satürasyonları ve sistolik TA ile mGPS skor grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Buna göre mGPS skoru 2 olan hastalarda nabız ve solunum sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Aynı zamanda satürasyon ve sistolik TA ise mGPS skoru 2 olan grupta anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,001$)(Tablo 23).

Resim 1.

mGPS Skoru ile Satürasyon Ortalamasının Gösterilmesi



Tablo 24.

Hastaların Vital Bulguları ve Mortalitenin İncelenmesi

	Mortalite		p
	Yok	Var	
	n=293 Ort.±SS	n=41 Ort.±SS	
Sistolik TA	122,4±17,1	112,1±27,8	0,001*
Diastolik TA	73,4±11,4	66,5±20,5	0,002*
Nabız	95,7±17,5	100,9±23,1	0,101*
Solunum sayısı	19,5±4,7	23,3±7,2	0,001**
Satürasyon	89,6±7,5	79,4±13,7	<0,001**

*: Student t Test. **: Mann-Whitney U Test. SS:Standart Sapma

Hastalarda mortalite olup olmaması ile vital bulguların değerlendirilmesinde; mortal seyreden hastalarda Nabız ortalaması 100,9 atım/dk (SS:±23,1); diğer grupta ise 95,7 atım/dk (SS:±17,5) olarak ölçüldü. Hastalarda nabız ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı(p=0,101). Buna karşın sistolik TA, diastolik TA, solunum sayısı ve satürasyon ile mortalite varlığı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Buna göre exitus olan hastalarda sistolik TA, diastolik TA ve satürasyon istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptandı. Bununla

beraber solunum sayısı ise mortalite grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 24).

Tablo 25.
Hastaların Laboratuvar Bulgularına Göre mGPS'nin İncelenmesi

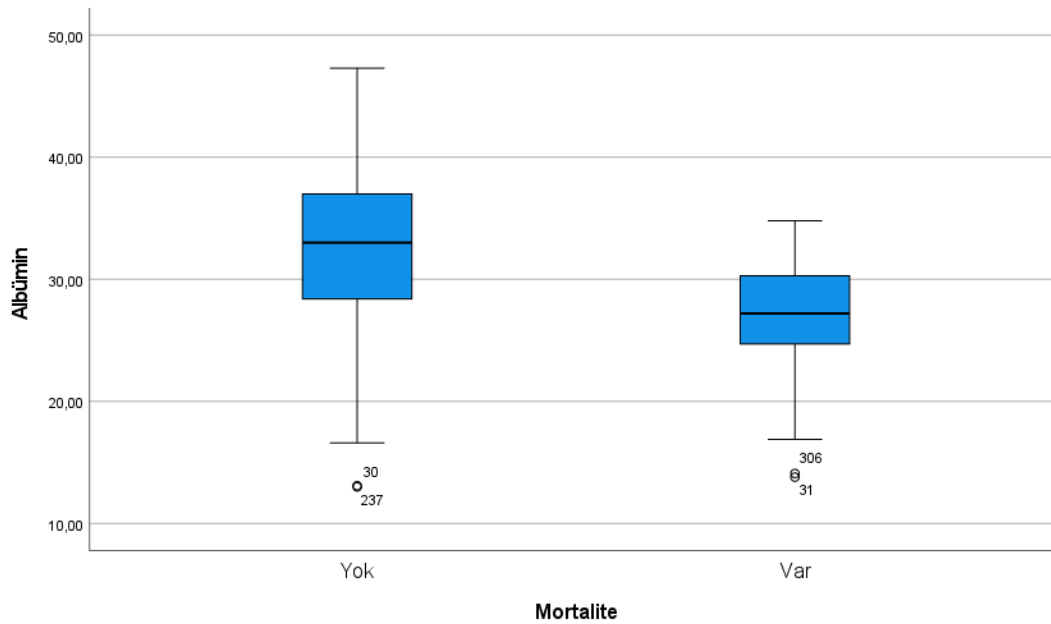
	mGPS				
	0 veya 1		2		
	n=112	Ort.±SS	n=222	Ort.±SS	p
Hemoglobin	112	13,8±2,0	222	12,0±2,3	<0,001*
Sodyum ^a	109	136,8±3,3	222	136,4±5,6	0,37*
Potasyum ^c	108	4,4±0,5	222	4,2±0,6	0,036*
Kalsiyum ^b	105	9,1±0,6	219	8,5±0,5	<0,001*
Platelet Sayısı	112	255,5±96,3	222	249,3±123,4	0,074**
C-Reaktif Protein	112	32,1±45,2	222	85,5±73,5	<0,001**
Albümin	112	37,8±6,0	222	28,7±4,6	<0,001**
Nötrofil/Lenfosit Oranı	112	4,4±5,2	222	9,3±13,4	<0,001**
Üre ^d	112	35,4±13,7	222	51,3±37,7	<0,001**
Kreatin ^e	112	0,8±0,2	222	1,0±0,6	0,276**

a:3 missing b:10 missing c:4 missing d:1 missing e:1 missing

*: Student t Test. **: Mann-Whitney U Test. SS:Standart Sapma; mGPS: Modifiye Glasgow Prognostic Scale; p<0,05 anlamlı kabul edildi.

Resim 2.

Mortalite ve Albümin Değeri Ortalamasının Gösterilmesi



Bakılan laboratuvar tetkikleri ile mGPS skoru arasındaki ilişki incelendiğinde; hastalarda Hemoglobin, Potasyum, Kalsiyum ve Albümin ile mGPS skorunun 2 olması arasında anlamlı ilişki bulundu. Buna göre mGPS skoru 2 olan hastalarda Hemoglobin, Potasyum, Kalsiyum ve Albümin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptandı. (Tablo 25). Bununla beraber mGPS skoru 2 olan hastalarda CRP, NLR ve Üre de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.(Tablo 25).

Tablo 26.

Hastaların Laboratuvar Bulguları ve Mortalitesinin İncelenmesi

Mortalite					
	Yok		Var		p
	n=293	Ort.±SS	n=41	Ort.±SS	
Hemoglobin	293	12,7±2,3	41	11,6±2,7	<0,019*
Sodyum ^a	290	136,7±4,8	41	135,8±7,7	0,162*
Potasyum ^c	289	4,2±0,5	41	4,4±0,9	0,078*
Kalsiyum ^b	283	8,8±0,7	41	8,6±1,0	0,175*
Platelet Sayısıx10 ³	293	251,6±112,4	41	249,8±134,6	0,324**
C-Reaktif Protein	293	63,7±67,6	41	97,7±81,2	0,005**
Albumin	293	32,4±6,6	41	26,8±5,2	<0,001**
Nötrofil/Lenfosit Oranı	293	6,7±8,0	41	15,1±25,0	<0,001**
Üre ^d	292	42,4±25,5	41	73,7±59	<0,001**
Kreatin ^e	292	0,9±0,4	41	1,3±0,9	<0,05**

a:3 missing b:10 missing c:4 missing d:1 missing e:1 missing

*: Student t Test. **: Mann-Whitney U Test. SS:Standart Sapma; mGPS: Modifiye Glasgow Prognostic Scale; p<0,05 anlamlı kabul edildi.

Hastaların laboratuvar bulguları ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde Hemoglobin, Albümin Nötrofil/Lenfosit Oranı(NLR), Üre ve Kreatin ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı. Buna göre hemoglobin ve albümin daha düşük olanlarda mortalite istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek; nötrofil/lenfosit oranı, üre ve kreatin daha yüksek olanlarda ise mortalite istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 26).

Tablo 27.

Hastaların EKO Bulguları Olması ile mGPS Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

			mGPS				
			0	1	2	Toplam	p
EKO Bulgusu ^a	Yok	N	38	46	131	215	<0,001*
		%	17,7	21,4	60,9	100,0	
	Var	N	11	17	91	119	
		%	9,2	14,3	76,5	100,0	
Toplam		N	49	63	222	334	
		%	14,7	18,9	66,5	100,0	

^a Eko Bulgusu: RV Disfonksiyonunu gösteren bulgular: RV/LV>1, RV Dilatasyonu, Triküspit Yetmezliği, PA çapı artışı, Mc conell Bulgusu. mGPS: modified Glasgow Prognostic Scale *:Pearson ki-kare; **p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi

EKO bulgusu varlığı ile mGPS arasındaki ilişki incelendiğinde Transtorasik EKO`da RV disfonksiyon bulgusu olan hastalarda mGPS de anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı. (p<0,001)(Tablo 27).

Tablo 28.

mGPS, sPESI Ve PESI Skorlamalarına Göre Hastaların 30 Günlük Ve 90 Günlük Mortalitetlerinin Karşılaştırılması

30 Günlük Mortalite						90 Günlük Mortalite				
	Yok		Var		p	Yok		Var		p
	n	%	n	%		n	%	n	%	
mGPS										
0 veya 1	112	33,5	0	0	<0,001*	112	38,1	0	0	<0,001*
2	193	66,5	29	100		181	61,9	41	100	
sPESI										
0	100	32,8	1	3,4	0,002**	100	34	1	2,4	<0,001**
1	205	67,2	28	96,6		194	66	40	97,6	
PESI										
<85 puan	125	%41	1	%3,4	<0,001**	125	42,5	1	2,4	<0,001**
>85 puan	180	%59	28	%96,6		169	67,5	40	97,6	

* Pearson ki-kare **Continuity Correction p<0,05 olması anlamlı fark var olarak kabul edildi.

mGPS: Modifiye Glasgow Prognostic Scale; sPESI: simplified Pulmonary Emboli Severity Index; PESI: Pulmonary Emboli Severity Index

Hastaların prognostik skrolama sistemleri ile 30 günlük ve 90 günlük mortalite analizlerinin istatistiksel olarak analizinde; tüm exitus olan hastaların mGPS skoru 2 olarak hesaplandı. Exitus hastalarının yalnızca 1`inin PESI skoru 85 puan veya altında ve sPESI skoru da 0 puandı. Buna göre mGPS skoru ile 30 günlük ve 90 günlük mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu($p<0,001$). mGPS skoru 2 olan grupta hem 30 günlük mortalite hem de 90 günlük mortalite de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Bu durum sPESI ve PESI için de geçerlidir. Bu da her  skrolama sisteminin de mortaliteyi öngörme açısından güvenilir olduğunu göstermektedir(Tablo 28).

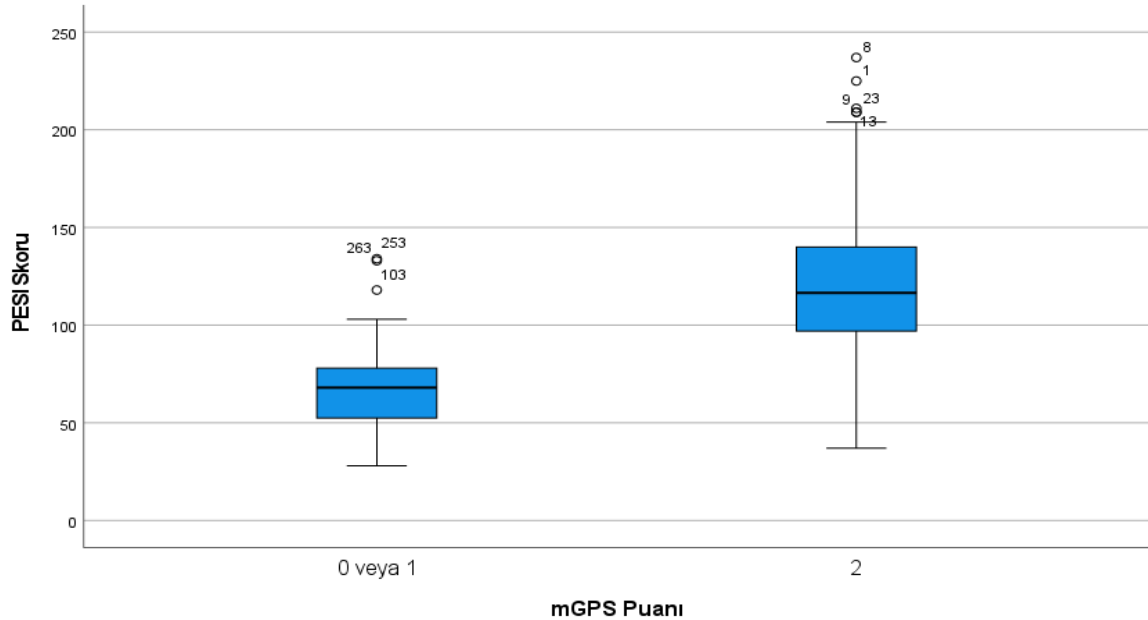
Tablo 29.
Hastaların PESI Skoruna Göre mGPS`nin İncelenmesi

	mGPS				p
	0 veya 1 n=112		2 n=222		
	Ort.±SS	Medyan	Ort.±SS	Medyan	
PESI	66,2±18,9	68,0	120,9±35,8	116,5	<0,001*

* Mann-Whitney U testi; PESI: Pulmonary Emboli Severity Index; mGPS: modified Glasgow Prognostic Scale; Ort: Ortalama; SS:Standart Sapma

Resim 3.

Hastaların PESI Skorları Ortalamaları ile mGPS Puanları



Hastaların PESI Skorunun ortalamaları mGPS skoru ile kıyaslandı. mGPS skoru 2 olan hastalarda PESI skoru da daha yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı. (Tablo 29)

Tablo 30.**PESI Skoru ile mGPS Arasındaki İlişkinin İncelenmesi**

			mGPS			
			0 veya 1	2	Toplam	p
PESI Skoru	0-85 puan	n	103	23	126	<0,001*
		%	81,7	18,3	100,0	
	86 ve Üstü	n	9	199	208	
		%	4,3	95,7	100,0	
	Toplam	n	112	222	334	
		%	33,5	66,5	100,0	

PESI: Pulmonary Emboli Severity Index; mGPS: modified Glasgow Prognostic Scale

*:Pearson ki-kare; **p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi

PESI skoru 85 puan ve altında olan düşük risk grubundaki 126 hastanın 103'ünün (%81,7) mGPS skoru 0 veya 1 puan; 23'ü (%18,3) ise 2 puan aldı. PESI 86 ve üstü olan yüksek riskli grupta ise 9 hasta (%4,3) mGPS 0 veya 1 puan; 199 hasta ise mGPS 2 puan olarak sınıflandırıldı. Buna göre mGPS ile PESI skoru düşük ve yüksek olan hastalar değerlendirildiğinde PESI skoru yüksek olan grubun büyük çoğunluğu mGPS puanı 2 olan grupta yer aldı (p<0,001)(Tablo 30).

Tablo 31.**sPESI Skoru ile mGPS Arasındaki İlişkinin İncelenmesi**

			mGPS			
			0 veya 1	2	Toplam	p
sPESI Skoru	0	n	87	14	101	<0,001*
		%	86,1	13,9	100,0	
	1 ve üzeri	n	25	208	233	
		%	10,7	89,3	100,0	
Toplam		n	112	222	334	
		%	33,5	66,5	100,0	

sPESI:simplified Pulmonary Emboli Severity Index; mGPS: modified Glasgow

Prognostic Scale *:Pearson ki-kare; **p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi

mGPS skoru ile sPESI arasındaki ilişkinin incelenmesi sonucunda; sPESI skoru yüksek olan grupta mGPS skoru da anlamlı olarak daha yüksek bulundu. (p<0,001) sPESI skoru yüksek olan gruptaki hastaların büyük çoğunluğu mGPS skoru da 2 oldu (Tablo 31).

Tablo 32.

Hastaların 30 Günlük Mortalite Riskine Göre Sınıflandırılması ile mGPS Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

			mGPS			
			0 veya 1	2	Toplam	p
30 Günlük Mortalite Riski	Düşük	n	70	8	78	<0,001*
		%	89,7	10,3	100,0	
	Orta-Düşük	n	30	127	157	
		%	19,1	80,9	100,0	
	Orta-Yüksek	n	12	75	87	
		%	13,8	86,2	100,0	
	Yüksek	n	0	12	12	
		%	0,0	100,0	100,0	
Toplam		n	112	222	334	
		%	33,5	66,5	100,0	

mGPS: modified Glasgow Prognostic Scale *:Pearson ki-kare; **p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Akut PE hastalarında 30 günlük mortalite riski ile mGPS skorunun kıyaslanması sonucunda; 30 günlük mortalite riski düşük olan toplam 78 hastanın yalnızca 8'inin(%10,3) mGPS skoru 2 olarak hesaplandı. Yüksek riskli 12 hastanın tamamı (%100) mGPS 2 olarak skorlandı. Hastaların 30 günlük mortalite riski ile mGPS skorları irdelendiğinde; mortalite riski ile mGPS skoru arasında anlamlı ilişki saptandı.(p<0,001). Buna göre mGPS skoru arttıkça hastalarda 30 günlük mortalite riski de artmaktadır. 30 günlük mortalite riski yüksek olan grupta hastaların tamamı mGPS skoru 2 olarak hesaplandı (Tablo 32).

Tablo 33.

mGPS Ve PESI Skorlarının Birbiriyle ve CRP, Albümin, NLR Ve Sistolik TA Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi

	PESI	CRP	Albümin	NLR	Sistolik TA
mGPS	r:0,536* p<0,001	r:0,463* p<0,001	r:-0,567* p<0,001	r:0,313* p<0,001	r:-0,113* p:0,01
PESI		r:0,245* p<0,001	r:-0,410* p<0,001	r:0,225* p<0,001	r:-0,137* p<0,001

*korelasyon katsayısı (Kendal`s Tau Korelasyonu)

mGPS ve PESI skoru arasındaki korelasyon incelendi. Buna göre PESI skoru ile mGPS arasında olumlu, güçlü ve anlamlı bir korelasyon vardır (r:0,536; p<0,001). Bu

da PESI skoru arttıkça mGPS skorunun da arttığını göstermektedir. Ayrıca PESI ile Albümin arasında negatif, orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki vardı. Bu da hasta örnekleminde PESI arttıkça Albümin düzeylerinin azaldığını gösterdi. (r: -0,410; p<0,001) (Tablo 33).

Tablo 34.
PESI İçin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli Analizi

	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	B	p	OR(%95 GA)	Wald	p	OR(%95 GA)
s-PESI	2,181	0,002	8,856 (2,275-34,454)	8,045	0,005	5,180 (1,662-16,140)
EKO Bulgusu ^a	1,584	0,008	4,876 (1,512-15,730)	7,341	0,007	4,201 (1,487-11,867)
DVT Varlığı	-0,068	0,887	0,934 (0,366-2,381)			
Sistolik TA	-0,013	0,317	0,987 (0,962-1,013)			
Ek Hastalık**	2,015	<0,001	7,502 (2,814-20,006)	19,867	<0,001	8,249 (3,262-20,861)
Satürasyon	-0,118	0,007	0,889 (0,815-0,969)	8,970	0,003	0,886 (0,818-0,959)
Nabız	-0,026	0,069	0,974 (0,948-1,002)*			
Solunum Sayısı	-0,001	0,981	0,999 (0,905-1,002)			
NLR	0,019	0,406	1,019 (0,974-1,066)			
mGPS	3,954	<0,001	52,131 (14,473-187,777)	39,431	<0,001	32,270 (10,911-95,442)

^a Eko Bulgusu:RV Disfonksiyonunu gösteren bulgular: RV/LV>1, RV Dilatasyonu, Triküspit Yetmezliği, PA çapı artışı, Mc conell Bulgusu OR: Odds Ratio GA: Güven Aralığı mGPS: modified Glasgow Prognostic Scale;

*Güven Aralığı 1'i kapsadığından modele dahil edilmemiştir.

**Ek hastalık HT, DM, Malignite, Kalp Yet. KOAH, diğerleri ; Koyu yazılanlar anlamlı kabul edilmiştir(p<0,05).

PESI skorunun düşük ve yüksekliğini etkileyen parametreleri incelemek için tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon modelleri oluşturuldu. Parametrelerden yaş, cinsiyet, CRP, Albümin değerlerinin kendi aralarında ve modeldeki parametrelerle arasında güçlü korelasyon olduğundan modele dahil edilmedi.

Hastalarımızda PESI'yi düşük ve yüksek olarak öngörme açısından; sPESI, EKO'da RV disfonksiyon bulgusu olması, DVT varlığı, sistolik TA, komorbidite varlığı, satürasyon, nabız, solunum sayısı, NLR, CRP/Albümin oranı ve mGPS skorlarının sırasıyla yapılan tek değişkenli analizinde sPESI (p=0,002), EKO bulgusu (p<0,008), ek hastalık varlığı (<0,001) ve mGPS skoru (p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca nabız çoklu modele dahil edilebilecek düzeyde anlamlı olmasına rağmen(p<0,25) %95 güven aralığı 1'i kapsadığından istatistiksel olarak anlamlı

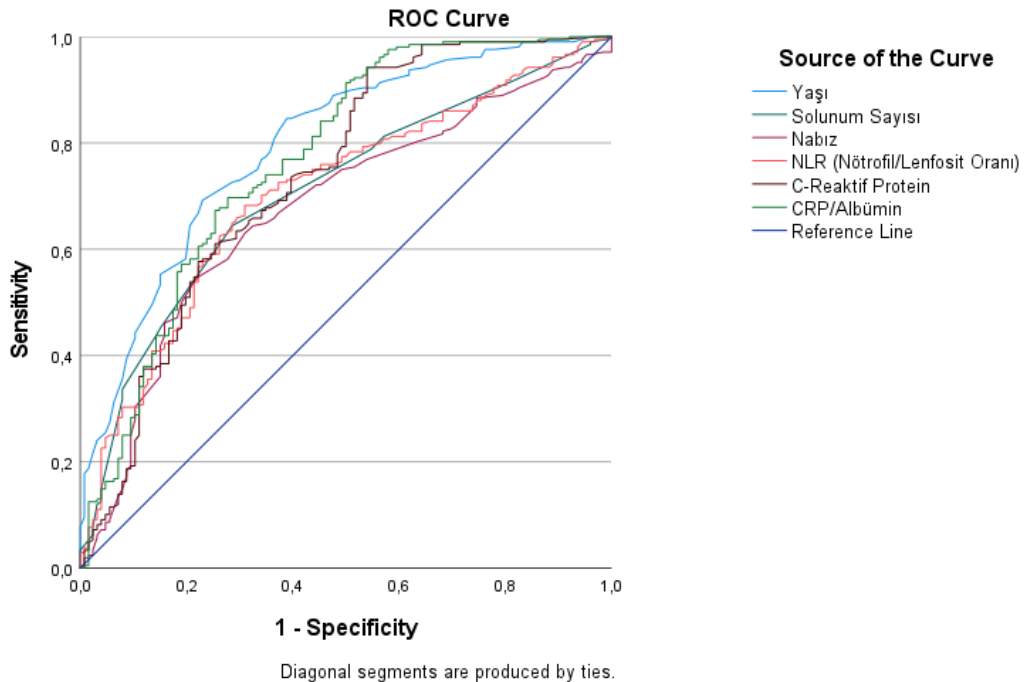
kabul edilmedi. Bundan dolayı bu iki parametre çok değişkenli analiz modeline dahil edilmedi. (Tablo 34)

Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi modelinde s-PESI skoru, PESI skorunun düşük mü yüksek mi olduğunu tahmin etme üzerinde anlamlı etkiye sahipti($p=0,005$). Bu modele göre sPESI skorunun yüksek olması, PESI skorunun da yüksek çıkma ihtimalini 5,18 kat arttırdığı görüldü. (OR: 5,180; %95 GA: 1,662-16,140). Çok değişkenli modeldeki bir diğer parametre olan EKO`da RV disfonksiyonu bulgusu olması da PESI skorunun yüksek olma ihtimalini 4,2 kat arttırdığı belirlendi ($p=0,007$)(OR: 4,201; %95 GA:1,487-11,867). Modeldeki bir diğer anlamlı değişken de Ek hastalık öyküsü varlığı oldu.($p<0,001$) Buna göre hastalarda belirtilen ek bir komorbidite olması durumunun, PESI yüksek olma riskini 8,3 kat arttırdığı görüldü(OR:8,249; %95 GA:3,262-20,861). Satürasyon düşüklüğü de PESI yüksek gelme riskini arttıran bir diğer değişken olarak bulundu($p=0,003$). Buna göre satürasyondaki %1 birimlik düşüş PESI skorunun yüksek gelme olasılığını %11 oranında arttırdı. (OR: 0,886; %95 GA: 0,818-0,959).

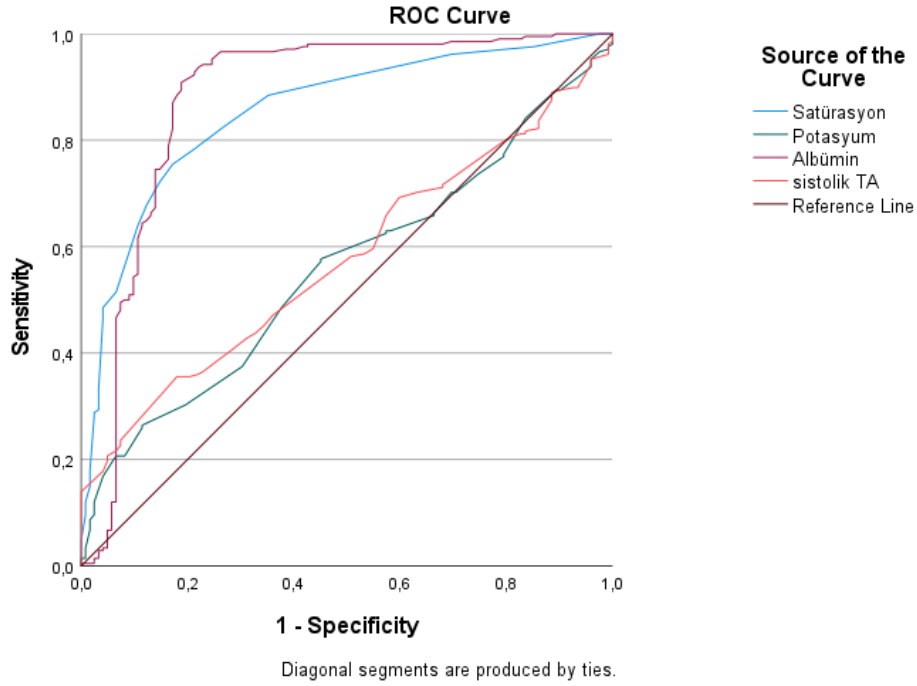
mGPS skoru modele katkısı en yüksek olan parametre oldu($p<0,001$; Wald: 39,431). Buna göre mGPS skorunda 1 puanlık artış olması PESI skorunun yüksek çıkması olasılığını 32,3 kat arttırdı.(OR: 32,270; %95 GA: 10,911-95,442) (Tablo 34).

Resim 4a.

PESI Skorlama Sisteminin Düşük ve Yüksek Olmasını Tahmin Etmede Kullanılabilecek Parametrelerin Receiver Operating Characteristic (ROC) Eğrisi



Resim 4b.



Tablo 35.
PESI Skorumla Sisteminin Düşük ve Yüksek Olmasını Tahmin Etmede Kullanılabilecek Parametrelerin Cut-Off, Sensitivite, Spesifite Değerleri

	AUC(%95 GA)	Cut-off	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	PLR	NLR
Solunum Sayısı	0,709	18,5	64,4%	71,4%	81,7%	52,9%	3,7	1,2
Nabız	0,676	98,5	54,8%	77,8%	80,3%	51,0%	4,1	0,01
NLR	0,706	4,35	62,5%	73,8%	79,3%	54,3%	3,9	1,3
CRP	0,737	38,0	65,9%	65,9%	76,1%	53,9%	3,2	1,2
Satürasyon	0,854	91,5	75,5%	85,8%	88,2%	67,3%	7,5	2,0
Albumin	0,878	34,0	90,9%	81,1%	89,2%	84,60%	8,5	5,5
Sistolik TA	0,576	110,5	35,6%	82,0%	77,10%	77,60%	3,4	0,8

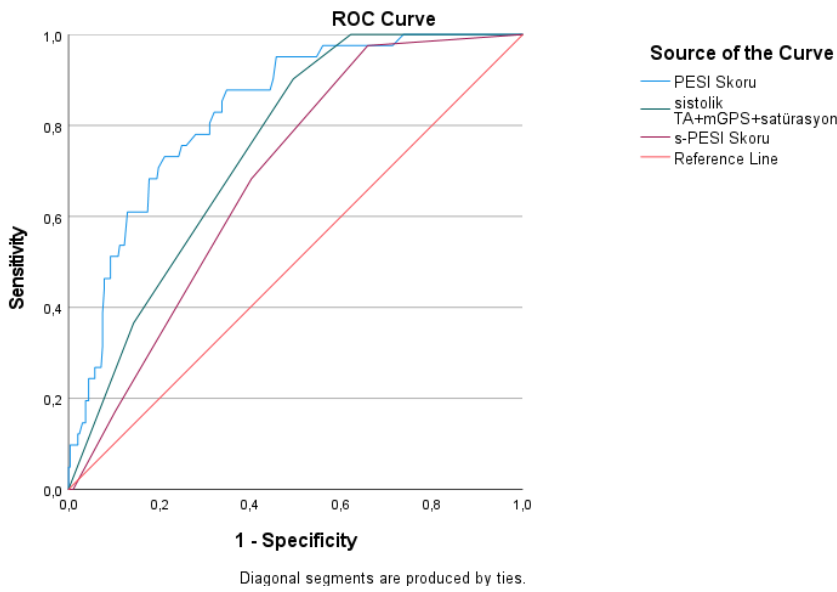
*AUC: Eğri Altındaki Alan; PPD: Pozitif Prediktif Değer; Negatif Prediktif Değer; PLR:Pozitif Olabilirlik Oranı; NLR: Negatif Olabilirlik Oranı

Hastalarımızda PESI skorunun düşük ve yüksek olmasını tahmin etmek için solunum sayısı, nabız, NLR, CRP, satürasyon, albümin ve sistolik TA ile ROC analizi yapıldı(Resim 1a/b). Buna göre albümin PESI'yi tahmin etme gücü en yüksek olan parametre oldu. Albümin; eğri altında kalan alan (AUC) 0,878 ile iyi performans gösterdi. Bunun dışında satürasyon da bir diğer iyi performans gösteren parametre oldu (%95 GA, AUC:0,854). Buna göre satürasyon için cut-off değeri 91,5 olduğunda sensitivite %90,9 spesifite de %81,1 oldu (Tablo 35).

Bu analizler sonucunda mortaliteyi öngörmesi açısından yeni model oluşturmak için 3 parametre seçildi. Buna göre sistolik TA<110 mmHg olması=1 puan; satürasyon<%92 olması 1 puan; mGPS skorunun 2 puan olması= 2 puan olarak hesaplandı. Buna göre hastalara puanlama yapıldı. Bu puanlama sonucunun, PESI ve sPESI'nin mortalite üzerine etkisinin kıyaslanması amacıyla ROC analizi yapıldı. Yeni modelimiz için AUC değeri (Eğri altında kalan alan): 0,748; PESI için AUC değeri: 0,831 ve sPESI için ise 0,685 oldu (Tablo 36)(Resim 2).

Resim 5.

TA+mGPS+Satürasyonla Oluşturulan Yeni Model ile PESI ve sPESI'nin Morteliteyi Öngörü Gücünü Gösteren ROC Eğrisi



Tablo 36.

TA+mGPS+Satürasyonla Oluşturulan Yeni Model ile PESI ve sPESI'nin Morteliteyi Öngörü Gücü

	AUC(%95 GA)	Cut-off
PESI	0,831	124,5
sPESI	0,685	0,5
mGPS+sistolik TA +satürasyon	0,748	2,5

8.)TARTIŞMA

Akut PE son derece mortal seyredabilen ve hızlı müdahale gerektiren bir hastalık olduğundan, prognozunun henüz erken dönemde tahmin edilebilmesi büyük önem arz etmektedir. Bunun için çeşitli prognostik skollama sistemleri geliştirilmiştir. Bu mevcut skollama sistemlerinin birçoğu komplike olmakla beraber neredeyse hiçbirinde hastalığın inflamatuvar yönünü değerlendiren parametreler yoktur. Ayrıca yine birçoğunda laboratuvar, radyolojik ve klinik bulgular beraber değerlendirilmemiştir. Bundan dolayı biz de çalışmamızda hastalığın inflamatuvar yönünü de vurgulamak adına başta mGPS skollama sistemi olmak üzere diğer inflamatuvar parametreleri bu parametrelerin etkinliğini ve diğer radyolojik ve klinik kriterlerle kombinasyonunu değerlendirdik.

Erken mortalite tahmini için çeşitli biyomarkerların araştırıldığı ve 697 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ortalama yaş $62 \pm 16,7$ yıl olarak bulundu(211). Ma ve ark. tarafından 248 hastanın incelendiği ve 30 günlük mortalitenin araştırıldığı retrospektif bir çalışmada da ortalama yaş $66,7$ yıl olarak bulundu(212). Covid-19 hastalarının araştırıldığı bir çalışmada da 186 akut PE hastasında ortalama yaş $57,0$ olarak bulundu(213). Ülkemizde Duman ve ark. tarafından yapılan ve 828 hastanın değerlendirildiği çalışmada yaş için medyan 62 yıl olarak bulundu(214).

Eggers ve ark. tarafından yapılan ve akut inflamatuvar biyomarkerların araştırıldığı; 387 hastanın değerlendirildiği çalışmada kadın hastaların oranı %51,7 olarak bulundu(215).

Hastalarımızın demografik ve deskriptif verileri incelendiğinde; yaş ortalaması $61,52 \pm 17,12$ yıl olarak bulundu. Hastaların yaş için medyan değeri ise 65,5 yıl oldu. Bu değerler literatürde benzer konularda yapılan çalışmalardaki değerlerle uyumlu bulundu. Yine hastalarımızda kadınlar tüm hastaların %53,6'sını oluşturdu.

Akut PE`de yaş hem hastalığın prognozunda hem de ortaya çıkmasında etkilidir. Yapılan çalışmalarda akut PE hastaları genel olarak 50 yaşından büyüktürler. Bununla beraber her iki cinsiyette de yaşla beraber artar(5,216).

Akut PE, yaşa göre ayarlanmış insidansa göre erkeklerde kadınlara göre daha sıktır. Ancak yaş arttıkça kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür(217–219).

Çalışmamız da özellikle üçüncü basamak bir hastanede yapıldığından, daha yaşlı bir örneklem oluşturdu. Buna bağlı olarak kadın hasta sayısı erkek hasta sayısından daha fazlaydı.

Slajus ve ark. tarafından 228 hastanın değerlendirildiği ve kan hücrelerinin akut PE mortalitesi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada hastaların %32'si düşük riskli; %60,5'i orta riskli ve % 7,5'i yüksek riskli olarak sınıflandırıldı(220). Akut PE`de inflamatuvar sitokinlerin araştırıldığı 749 hastalık bir başka çalışmada da hastaların %10,8'i düşük riskli; %48,9'u orta-düşük; %35,5'i orta-yüksek; %4,8'i yüksek riskliydi(215).

Hastalarımızda PE şiddetine göre akut PE sınıflaması ERS/ESC 2019 kılavuzu sınıflamasına göre yapıldı(Tablo 12). Buna göre 78 hasta (%23,4) düşük riskli; 157 hasta (%47,0) orta-düşük riskli; 87 hasta (%26,0) orta-yüksek riskli; 12 hasta (%3,6) ise yüksek riskli olarak sınıflandırıldı.

Jimenez ve ark. tarafından akut PE`de mortalitenin araştırıldığı çalışmada akut PE`de 30 günlük PE ilişkili mortalite %2,9 olarak bulundu(221).

Norton ve ark. tarafından yapılan ve 245 hastanın değerlendirildiği çalışmada hastaların 28 günlük ve 6 aylık mortaliteleri sırasıyla %8,0 ve %18,0 olarak bulundu(222). Jovanovic ve ark. tarafından yapılan ve akut PE için erken mortalite tahmini için inflamatuvar biyomarkerların araştırıldığı çalışmada 30 günlük mortalite %8,9 olarak bulundu(211).

Çalışmamızda erken mortalite (30 günlük) %8,7 (n=29) olarak bulundu. Devam eden takiplerde 90 günlük mortalite ise %12,3 (n=41) oldu. Bu sonuçlar literatürdeki çoğu çalışma ile uyumlu bulundu.

Türkiye`de Büyükkşirin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 30 günlük mortalite %11,8 olarak bulundu(223). Bu çalışmanın Çalışmamızın sonuçları ile uyumsuzluğu değerlendirildiğinde ilgili çalışmada erkek hasta sayısı daha fazla olduğundan ve akut PE erkek hastalarda daha mortal seyrettiğinden mortalite sonuçları bizim çalışmamıza göre daha yüksek bulunmuş olabilir. Yine ülkemizde Duman ve ark. tarafından yapılan inflamasyon ve mortalite temelli akut PE çalışmasında ise 30 günlük mortalite %1,0; 6 aylık mortalite ise %5,9 olarak bulundu(214). Bu çalışmada da çalışmamıza kıyasla daha düşük mortalite oranları olması Yüksek riskli hastaların çalışmaya dahil edilmemesinden kaynaklanmış olabilir.

mGPS skoru ile komorbidite varlığı incelendiğinde; hasta grubumuz için ek hastalık olan grupta mGPS skoru da daha yüksek bulundu. Bu durum özellikle DM, HT, KOAH, malignite gibi ek hastalık durumlarının akut PE prognozu üzerine olumsuz etkisi bilindiğinden ve ek hastalık olan grupta mGPS skoru yüksekliği olması mGPS skorunun prognoz etkisi üzerine de fikir verebilir. Literatürde mGPS skoru ve akut PE ilişkisi ile ilgili çalışmalar kısıtlı olduğundan komorbidite durumu diğer literatür verileri ile kıyaslanamadı.

Hastalarımızın 79`unda ERS/ESC 2019 Akut PE kılavuzunda belirtilen risk faktörlerinden herhangi biri tespit edilmedi. Bu 79 hastanın da 22`si (%27,8) mGPS skoru olarak 2 puan aldı. Düşük Risk skoru olan 82 hastadan 64`ü (%78,0) mGPS skor 2 olarak sınıflandı. Buna göre yapılan istatistiksel analizlerde risk faktörü düzeyi yüksek olanlarda mGPS skoru da daha yüksek saptandı. Yüksek riskli predispozan faktörlerden olan geçirilmiş miyokard enfarktüsü ile ilgili olarak intrakoronar trombus yükü ve mGPS`nin incelendiği bir çalışmada 1132 hasta değerlendirilmiş ve trombus yükü fazla olan grupta az olan gruba göre mGPS skoru daha yüksek bulunmuştur(224). Bir başka yüksek risk faktörü olan yakın zamanda kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış öyküsü ile ilgili ise yapılan bir çalışmada kalp yetmezliği ve

hastaneye yatış veya mortalite ile mGPS skoru arasındaki ilişki incelenmiştir. Bolat ve ark. tarafından 315 hastanın değerlendirildiği çalışmada mGPS skoru yüksekliği daha fazla kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışı ve ölümlerle ilişkili bulundu(225). Kemoterapi alan malignite hastaları da yine yüksek riskli olarak değerlendirildiğinden bununla ilgili yapılan bir çalışmada da metastatik kolorektal malignitesi olup kemoterapi alan hastalarda mGPS skoru araştırılmıştır. Buna göre mGPS yüksek olan hastalarda progresyonsuz sağkalım daha düşük bulunmuştur(226).

Slajus ve ark. tarafından yapılan ve akut PE`de mortalite ile inflamatuvar parametrelerin ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada 228 hastanın 48'i mortal seyretmiş ve mortal seyreden hasta grubu için sistolik TA ortalaması 100.5 (88–109.8) mmHg, diğer hastalar için ise 107 (97-118) mmHg olarak bulundu. Yine aynı çalışmada nabız için mortalite grubunda ortalama 118,5 atım/dk (98,5-135,5); mortal seyretmeyen hasta grubu için ise 102 (90-114) atım/dk olarak bulundu. Bu sonuçlara göre nabız ve sistolik TA mortalite olan ve olmayan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmuştur (220).

Ma ve ark. tarafından yapılan çalışmada da mortalite olan ve olmayan gruplar için nabız ortalaması sırasıyla 94(86-108) ve 88 (80-96) atım/dk olarak bulundu. Bu sonuçlara göre aynı çalışmada solunum sayısı da mortalite grubu için 23 (20-25) soluk/dk; diğer grup için ise 21 (20-23) soluk/dk olarak bulundu. Buna göre nabız ve solunum sayısı mortalite olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. (212).

Çalışmamızda hastaların sistolik TA için ortalaması $121,21 \pm 18,81$; solunum sayısı $19,97 \pm 5,13$ soluk/dk; nabız $96,31 \pm 18,23$ atım/dk ve satürasyon da $\% 88,47 \pm 9,01$ olarak bulundu. Buna göre mortalite ile sistolik TA, solunum sayısı, nabız ve satürasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Mevcut verilerimiz genel olarak literatürde yapılan benzer çalışmalarla uyumluydu.

İnflamatuvar parametrelerin akut PE için araştırıldığı bir diğer çalışmada da sistolik TA'nın 90 mmHg altında olan hastalarda nötrofil sayısı anlamlı olarak daha yüksek bulundu(227).

Yine bir başka inflamatuvar parametre olan nötrofil/lenfosit oranı(NLR) ile akut PE prognozu arasındaki ilişkinin incelendiği başka bir çalışmada da yüksek NLR(cut-off:5,12) daha yüksek solunum sayısı ve nabız ile ayrıca daha düşük satürasyon ve sistolik TA ile ilişkili bulunmuştur(228). Benzer bir çalışmada da NLR için cut-off 4,4 alındığında da daha düşük sistolik TA ve daha yüksek nabız ile ilişkili bulundu(229).

Bununla ilgili olarak çalışmamızda inflamatuvar durum göstergesi olan mGPS ile hastaların vital bulgularının analizinde mGPS skoru 2 olan grup daha yüksek nabız, solunum sayısı ve daha düşük satürasyon ile ilişkili bulundu. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlıydı(Tablo 23). Buna göre hastalarda mortalite ile mGPS'nin vital bulgularının analizi birbiriyle paralel olarak benzer bulgular verdi. Bu da mGPS skorunun akut PE için vital bulgular açısından mortaliteyle uyumlu sonuçlar verdiğini göstermektedir.

Akut PE hastalarında laboratuvar bulguları ve mortalite ilişkisinin incelendiği çalışmada nötrofil/lenfosit oranı ve CRP yüksekliği ile 30 günlük, 180 günlük mortalite ve hastanede kalış süresi ile ilişkili bulunmuştur(214). Büyükşirin ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada da CRP ve nötrofil yüksekliği ile ayrıca lenfosit düşüklüğü 30 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur(223). Özcan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da CRP yüksekliği ve albümin düşüklüğü ile 30 günlük mortalite ilişkili bulundu(230). Norton ve ark. tarafından yapılan çalışmada CRP, NLR yüksekliği ile albümin düşüklüğü ve 28 günlük mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı(222). Hastaların 30 günlük mortalite riski ile laboratuvar bulgularının incelendiği bir çalışmada mortalite risk grubu ile lenfosit sayısı, NLR, albümin ve CRP ilişkili bulundu. Buna göre 30 günlük mortalite riski yüksek olan grupta(Tablo 12) lenfosit sayısı, albümin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük; NLR ve CRP ise anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur(231).

Çalışmamızda laboratuvar bulguları ile mortalite ve mGPS karşılaştırıldı. Buna göre mortal seyreden hasta grubunda hemoglobin ve albümin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü. Bununla beraber CRP, NLR, Üre ve Kreatin ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu(Tablo 26). Aynı şekilde laboratuvar parametrelerinin mGPS ile kıyaslanmasında hemoglobin, albümin, potasyum ve kalsiyum mGPS skoru 2 olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. Bununla birlikte CRP, NLR ve Üre mGPS skoru 2 olan grupta anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı(Tablo 25).

Akut VTE'lerde özellikle proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile indüklenen trombotik aktivasyon akut PE için de önemli bir predispozan durumu oluşturur. Özellikle proinflamatuvar sitokinlerden TNF-alfa ve IL-6 doğrudan ve ayrıca CRP aracılığıyla da bu trombotik durumun ortaya çıkmasında önemli rol oynar. Yapılan çalışmada CRP düzeyi artışının adezyon molekülü artışı ve buna bağlı olarak da trombotik aktivitede artışa sebep olduğu gösterilmiştir(232). mGPS de hastanın inflamatuvar durumunun gösterge araçlarından biri olduğundan çalışmamızda inflamatuvar laboratuvar parametreleri hastalığın şiddeti ile ilişkili bulundu.

Çalışmamızda mGPS ile RV yetmezliği bulgusu olan RV/LV>1, RV dilatasyonu, Triküspit Yetmezliği(TY), PA çapı artışı, Mc conell Bulgusundan herhangi biri olma durumu kıyaslandı. Bunun sonucunda EKO'da RV yetmezlik bulgusu olan hastalarda mGPS skoru 2 istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazladır(Tablo 27). Bununla ilgili literatürde fazla çalışma olmamakla birlikte Soylu ve ark. tarafından yapılan çalışmada NLR'nin yüksek olması ile RV/LV oranı>1 olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı(229). Akut PE'de EKO'da RV/LV enddiastolik oranı>0,9 olması mortalite açısından önemli bir parametredir. Ayrıca 30 günlük mortalite riski orta (submasif) olan hastalarda RV dilatasyon bulgusu olması da erken mortalite riski açısından önemlidir. Sonuç olarak mGPS skoru ile EKO bulgusu varlığı arasındaki bağlantı mGPS'nin mortalite üzerine etkisini öngörebilir.

Çalışmamızda mGPS skoru, PESI ve sPESI'nin 30 günlük mortalite ve 90 günlük mortalite üzerine etkisi incelendi. Buna göre 30 günlük mortalite için exitus olan tüm hastaların mGPS skoru 2 puandı. Bununla beraber PESI ve sPESI skoru düşük olan grupta exitus olan 1 hasta vardı. Buna göre mGPS skorunun 2 olması ex olan tüm hastaları kapsadı. Bu durum 90 günlük mortalite içinde geçerli bulundu. mGPS, PESI ve sPESI ile 30 günlük ve 90 günlük mortalite istatistiksel olarak incelendiğinde mGPS skoru 2 olan hastalar, PESI skoru 86 puan ve üzerinde olanlar ve sPESI puan 1 ve üstünde olanlarda 30 ve 90 günlük mortalite istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu(Tablo 28).

Duman ve ark. tarafından yapılan çalışmada da inflamatuvar parametrelerin Akut PE'de 30 günlük, 180 günlük ve 12 aylık mortalite üzerine etkileri incelenmiş ve CRP yüksekliğinin 30 günlük ve 90 günlük mortalite ve 12 aylık mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır(214).

Liu ve ark. tarafından yapılan 101 hastalık bir çalışmada da albümin düzeyinin Akut PE hastalarında mortalite ile ilişkisi incelenmiş ve düşük albümin düzeyinin mortaliteyle ilişkili olduğu bulunmuştur(114).

Büyükşirin ve ark. tarafından yapılan çalışmada CRP düzeyi yüksekliğinin Akut PE'de erken mortalite üzerine anlamlı etkisi olduğu bulunmuştur(223). Yine ülkemizde yapılan bir başka çalışmada da mortal seyreden hasta grubunda albümin ortalaması $3,2 \pm 0,6$ g/dL; mortal seyretmeyen hastalarda ise $3,7 \pm 0,5$ g/dL olarak bildirildi. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Aynı çalışmada CRP için mortalite olan ve olmayan gruplar için ortalama değer sırasıyla 15,8 mg/dL (4,8-24,6); 5,1 mg/dL (2-10) olarak bildirildi ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı saptandı(230).

Jovanovic ve ark. tarafından yapılan çalışmada da hastanede yatış süresi boyunca akut PE kaynaklı olumsuz durum ile CRP düzeyi arasındaki ilişki incelenmiştir. Olumsuz durum görülen grupta CRP ortalaması 80,4 mg/L (51,0-179,1); diğer grupta ise 41,2 mg/L (16,0-95,8) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre daha yüksek CRP düzeyi, daha sık olumsuz durumla ilişkili bulundu(211).

Akut PE için 28 günlük ve 6 aylık mortalitenin araştırıldığı çalışmada; 28 günlük mortalite için CRP ortalama değeri mortalite olmayan grupta 34 mg/L (15-82); mortalite grubunda ise 84 mg/L (66-237) olarak sunulmuştur. 6 aylık mortalite için ise mortalite grubunda CRP ortalama değeri 67 mg/L (20-122); mortalite olmayan grupta ise 42 mg/L (17-89) olarak bildirilmiştir. Buna göre hem 28 günlük hem de 6 aylık mortalite daha yüksek CRP değerleri ile ilişkili bulundu. Aynı çalışmada albümin için düşük albümin düzeyi ile 28 günlük ve 6 aylık mortalite ile ilişkili bulundu(222).

Literatürde PESI ve sPESI ile akut PE hastalarında prognozu tahmin gücünün araştırıldığı birçok meta-analiz ve diğer çalışmalar mevcuttur. Bunların çoğunda sPESI ve PESI'nin akut PE'de mortaliteyi öngörmede etkili olduğu sonucuna varılmıştır(234–238). Bizim çalışmamızda bu yayınlara paralel şekilde sPESI skoru 1

puan ve üzerinde olması ve PESI skoru 86 puan ve üzerinde olması ile 30 günlük ve 90 günlük mortalite ilişkili bulundu(Tablo 28).

Çalışmamızda hastaların PESI skorlarının sınıflandırılmadan doğrudan aldıkları puanların mGPS skoru ile kıyaslanması için yapılan istatistiksel analizde mGPS skoru 0 veya 1 puan olan hastaların PESI puan ortalaması $66,2 \pm 18,9$ olarak hesaplandı. mGPS skoru 2 olan grupta ise PESI skoru ortalaması $120,9 \pm 35,8$ olarak hesaplandı. Bu da akut PE hastalarında PESI skoru arttıkça mGPS skorunun da arttığını göstermektedir. Literatürde doğrudan mGPS skoru ile PESI skorunun kıyaslandığı çalışma olmamakla birlikte tek başına CRP, albümin ve NLR gibi inflamatuvar parametreler ile PESI skoru ve sPESI skorunun parametrelerinin kıyaslanmasını araştıran çalışmalar vardır.

Soylu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da NLR oranı 4,4 cut-off değeri alınarak PESI ve sPESI parametreleri olan yaş, cinsiyet, sistolik TA'nın 90 mmHg'den düşük olması, nabızın 110 atım/dk'dan yüksek olması, malignite ve kalp yetmezliği kıyaslandı. Buna göre daha yüksek yaş, sistolik TA<90 mmHg olması, nabız>110 atım/dk olması, malignite öyküsü ve kalp yetmezliği öyküsü ile NLR >4,4 olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı(229).

Bir başka çalışmada ise NLR oranı 5,12 olmak üzere; daha ileri yaş, nabız>100 atım/dk olması, sistolik TA<90 mmHg olması, satürasyon <%90 olması ile NLR>5,12 olması ilişkili bulundu. Buna göre ilgili PESI ve sPESI parametreleri ile mevcut inflamatuvar parametre olan NLR yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptandı(228).

Çalışmamızda PESI skoru 85 puan ve altında olan hastalar düşük risk, 86 puan ve üzerindeki hastalar da yüksek riskli olarak gruplandırıldı ve mGPS skoru 0 veya 1 ile 2 olması arasındaki ilişki araştırıldı. Buna göre PESI skoru 86 ve üzeri olan yüksek risk grubunda mGPS skoru 2 olma riski belirgin olarak daha yüksek bulundu (Tablo 30) Aynı analiz sPESI skoru 0 ile 1 ve daha yüksek olması ile mGPS skoru 0 veya 1 ile 2 olması arasında yapıldı. Buna göre de sPESI skoru 1 ve üzeri olan hastalarda mGPS skoru 2 olma durumu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. (Tablo 31)

PESI ve sPESI skoru akut PE prognozu için validasyonu yapılmış skorlama sistemleridir. Bu skorlama sistemleri grupları ile yapılan analizlerde yüksek riskli hastaların büyük kısmının mGPS skorlarının 2 olduğu görüldü. Bu da PESI ve sPESI gibi prognozu tahmin eden ancak daha komplike sistemler yerine yine aynı şekilde yüksek riskli hastaları doğru öngören bununla birlikte daha kullanışlı olan mGPS skorunun kullanılabileceğini gösterdi.

Çalışmamızda hastaların ESC/ERS kılavuzunda belirtildiği gibi PESI/sPESI, kardiyak belirteçler olan Troponin veya EKO'da RV disfonksiyonu bulgusu ve vital bulguların kombinasyonu ile elde edilen 30 günlük mortalite riskine göre sınıflama yapıldı. Buna göre yüksek riskli hastaların tümü mGPS skoru 2 olarak sınıflandı. Bununla birlikte düşük riskli hastaların da %10,3'ü (n=8) mGPS skoru 2 oldu. Yapılan istatistiksel

analizde de daha mGPS skoru 2 olan hastaların 30 günlük mortalite riski istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti(Tablo 32).

Akut PE için 30 günlük mortalite riskine göre yapılan sınıflama ile inflamatuvar parametrelerin değerlendirildiği bir çalışmada düşük risk grubu için CRP değeri ortalaması $6,6 \pm 4$ mg/dL; orta-düşük risk grubu için $8,9 \pm 4,8$ mg/dL; orta-yüksek risk grubu için $11,4 \pm 4,6$ mg/dL ve yüksek risk grubu için $13,5 \pm 7,1$ mg/dL olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlara göre hastaların 30 günlük mortalite riski sınıflaması yüksekliği ile CRP düzeyi yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca albümin için de düşük, orta-düşük, orta-yüksek ve yüksek riskli grup için albümin değerleri sırasıyla $3,9 \pm 0,7$ g/dL; $3,7 \pm 0,8$ g/dL; $3,2 \pm 0,6$ g/dL; $3,1 \pm 0,5$ g/dL olarak bildirilmiş olup risk düzeyi artışı ile albümin düşüklüğü arasında anlamlı ilişki saptandı(231).

Çalışmamızda PESI skoru ile mGPS skorunun birbiri olan korelasyonu ve herbirinin CRP, albümin, sistolik TA ve NLR ile korelasyonu incelendi. PESI ve mGPS skorunun arasındaki ilişki incelendiğinde pozitif yönlü, güçlü ve anlamlı bir ilişki vardı ($r:0,536$; $p<0,001$). Yani mGPS skoru arttıkça PESI skoru da artmaktadır. PESI skoru ile diğer inflamatuvar parametreler olan CRP kıyaslandığında pozitif yönlü, anlamlı ancak zayıf bir ilişki bulundu. Albümin ile PESI skoru kıyasında ise yine anlamlı ve orta düzeyde, ve negatif yönlü bir ilişki saptandı(Tablo 32). Bu iki parametre mGPS skorunu oluşturmalarına rağmen tek başlarına PESI ile güçlü bir korelasyon geliştirememiştir. Bu korelasyon ancak bu iki parametrenin kombine edildiği mGPS skoruyla ortaya çıkmıştır. Literatürde doğrudan mGPS skoru, CRP veya albümin ile PESI korelasyonunun karşılaştırıldığı çalışma yoktu. Çeşitli inflamasyon parametrelerinin kıyaslandığı çalışmalar incelendi.

Phan ve ark. tarafından yapılan çalışmada NLR ile PESI ve sPESI'nin birbirleriyle ilişkisi korelasyon analizi ile incelenmiştir. Buna göre NLR ile PESI arasında pozitif yönlü orta düzeyde ve anlamlı bir korelasyon bulunduğu bildirilmiştir($r:0,270$; $p<0,01$)(239). Bizim çalışmamızda da mevcut çalışmaya benzer şekilde PESI skoru ile NLR'nin korelasyonunda zayıf düzeyde, pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki saptandı(Tablo 32).

mGPS skorunun mortaliteyi veya prognostik parametreleri tahmin etme gücünün lojistik regresyon analizi ile araştırıldığı çalışma bulunmamakla birlikte başkaca inflamatuvar parametrelerin kullanıldığı çeşitli çalışmalar vardır. Akut PE'de 30 günlük mortalite için oluşturulan çok değişkenli lojistik regresyon analiz modelinde NLR(OR:1,132 (1,044-1,228; $p=0,003$), hemoglobin (OR:0,942 (0,907-0,979); $p=0,003$) ve sPESI skorunu (OR:1,936 (1,121-3,345); $p=0,018$) içerdiği bildirilmiştir(212).

Duman ve ark. tarafından yapılan analizde akut PE için 180 günlük mortaliteyi öngörmek için oluşturulan Cox regresyon analizi modelinde NLR ve yaş kriterleri anlamlı bulunmuştur. Buna göre 180 günlük mortalite için $NLR \geq 3,25$ (HR:2,77 (1,48-

5,18); $p=0,001$)) ve yaş (her 1 yıl için; HR:1,07 (1,04-1,09); $p<0,001$) olmak üzere iki parametre kullanılmıştır(214).

Liu ve ark. tarafından yapılan çalışmada da 30 günlük mortalite öngörüsü için oluşturulan modelde albümin (OR:0,846 (0,762-0,939); $p=0,002$) ve NLR (OR:1,171 (1,073-1,277); $p=0,000$) bağımsız öngörücüler olarak bildirilmiştir(114).

Çalışmamızda PESI skoru yerine kullanılabilecek bir model oluşturmak amacıyla çeşitli parametrelerle lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu analizde bağımlı değişken PESI skoru ≤ 85 puan olması veya PESI skoru ≥ 86 puan olması olarak planlandı. Yani analizimizde parametrelerden PESI skorunun yüksek veya düşük olmasını tahmin etme gücünü karşılaştırmak istedik. Kahya ve ark. tarafından yapılan ve OSAS ile akut PE ilişkisini araştıran çalışmada da PESI düşük ve yüksek skor olması ile OSA skorları karşılaştırılmıştır(240). Bizim çalışmamızda bulduğumuz analiz sonuçlarına göre tek değişkenli analizde sPESI, EKO`da RV disfonksiyonu bulgusu olması, komorbidite varlığı, DVT varlığı, sistolik TA, satürasyon, solunum sayısı, nabız, NLR ve mGPS skoru; PESI düşük veya yüksek olmayı tahmin etme gücü açısından tek tek analiz edildi. Buna göre anlamlı çıkanlarla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Buna göre de sPESI skoru, EKO`da RV disfonksiyon bulgusu varlığı, ek komorbidite varlığı, satürasyon ve mGPS skoru PESI skorunun düşük veya yüksek çıkmasını tahmin etmek için kullanılabilecek modeli oluşturdu. Modelde en güçlü parametre ise mGPS skoru oldu (Tablo 33).

Günümüze kadar olan literatür taramasında Akut PE hastalarında mGPS skorunun mortalite üzerine etkisinin incelendiği tek çalışma olan Çelik ve ark. tarafından yapılan çalışmada stabil seyreden (Masif emboliler dahil edilmemiştir.) akut PE hastalarında mGPS skorunun mortalite üzerine etkisi incelenmiştir. Buna göre mortalite tahmini açısından yapılan çok değişkenli lojistik regresyon için mGPS skoru 1 puan olması durumunda OR:2,120 (1,089-3,754)($p=0,011$) olarak bulundu. mGPS skoru 2 puan olması durumunda da OR:3,350 (1,457-5,376)($p<0,001$) olarak bildirilmiştir. Yine bu çalışmada oluşturulan çok değişkenli modelde en güçlü değişken mGPS skorunun 2 olması olarak bildirilmiştir(233). Bu bakımdan bizim çalışmamızla benzer sonuçlar vermiştir. Ancak Odds Oranlarındaki farklılık ilgili çalışmaya yalnızca stabil Akut PE hastalarının dahil edilmesinden kaynaklanmış olabilir.

Yine PESI skorunun düşük veya yüksek oluşunu tahmin etmesi açısından yaptığımız bir başka analiz ise; hem parametrelerin PESI skorunu ne kadar kapsadığı hem de cut-off değerlerini belirlemek amacıyla yapıldı. Buna göre yaş, solunum sayısı, NLR, nabız, CRP, albümin, satürasyon, potasyum ve sistolik TA parametreleri ile PESI skoru ≤ 85 puan ve PESI skoru ≥ 86 puan arasında ROC analizi yapıldı. Buna göre AUC değeri en yüksek olan 2 parametre albümin ve satürasyon oldu(Tablo 34).

Çok değişkenli lojistik regresyon ve ROC analizi sonuçlarına göre akut PE hastalarında mortaliteyi öngörmek açısından yeni bir puanlama sistemi oluşturmayı planladık. Bu puanlama modelinin PESI skorunda hiç bulunmayan laboratuvar parametresi içermesini, daha az kompleks olmasını ve akut PE`nin inflamatuvar

yönünü de kapsamasını amaçladık. Buna göre en verimli model mGPS, sistolik TA ve satürasyon kombinasyonu ile ortaya çıktı. Bu modelde herhangi bir görüntüleme veya ileri tetkik ihtiyacı kalmamakla birlikte hastanın özgeçmişine de bağımlı kalmamamızı sağlıyordu. Ayrıca bu modelde hastalığın sürekli arka planda kalan inflamatuvar yönünün de prognoza etkisi hesaba katıldı. Buna göre modelimiz PESI'den daha düşük AUC değerine sahipti. Ancak sPESI'den ise daha yüksek bir AUC değerine sahip oldu. Bu da yeni modelimizin hem klinik kullanıma uygun olacak şekilde pratik ve kullanışlı; hem de özellikle sPESI gibi çok yaygın kullanılan bir prognostik sistemden daha iyi sonuçlar verdiğini gösterdi.

Literatürde doğrudan mGPS skorunun akut PE hastalarında mortaliteyi öngörmesiyle ilgili tek bir çalışma saptadık. Ülkemizde 258 hastanın incelendiği bir çalışmada mGPS skoru ile stabil akut PE hastalarında mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. mGPS skoru ortalaması mortal seyretmeyen hastalar için $0,55 \pm 0,67$ mortalite grubu için ise $1,09 \pm 0,62$ olarak bildirilmiştir. Buna göre mGPS skoru ortalaması mortalite grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Ancak mGPS skorunun skaler veri olarak değerlendirilip ortalama olarak bildirilmesi istatistiksel açıdan güçlü sonuçlar vermeyebilir. mGPS skorlarının bizim çalışmamızda olduğu gibi kategorize edilerek istatistiksel analiz yapılması daha doğru sonuçlar verecektir. Aynı çalışmada mortal olmayan hastalarda ortalama CRP düzeyi $2,1 \pm 2,8$ mg/dL mortal seyredenlerde ise $4,2 \pm 5,1$ mg/dL olarak bildirilmiştir. Dolayısıyla CRP düzeyi mortal seyredenlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada mortal seyretmeyen hastalarda ortalama Albümin değeri $3,71 \pm 0,57$ g/dL; mortal seyredenlerde ise $3,69 \pm 0,61$ g/dL olarak bildirilmiştir. Bu fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,103$). Ancak bu çalışmada masif akut PE hastaları, romatolojik hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği hastaları, kronik karaciğer yetmezliği hastaları hariç tutulduğundan akut PE için mortalite oranını net olarak yansıtmayabilir. Çelik ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada mortaliteyi tahmin gücü açısından yapılan ROC analizinde PESI için AUC değeri (eğri altında kalan alan) 0,761; mGPS için ise 0,792 olarak bildirilmiştir. Ancak çalışmada herhangi bir cut-off değerinden söz edilmemiştir(233).

Çalışmamız yapıldığı kadarki sürede literatürde akut PE hastalarında prognozu öngörme açısından mGPS skorunun kullanımıyla ilgili tek bir çalışma mevcuttu. Bu çalışmada da hemodinamik olarak stabil olmayan yani yüksek riskli hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca mGPS skoru ile PESI skoru arasındaki ilişkiye yönelik doğrudan bir analiz yapılmamıştır. Dolayısıyla çalışmamız akut PE hastalarında mortaliteyi öngörme konusunda tüm hasta gruplarını (Düşük, orta-düşük, orta-yüksek ve yüksek riskli) kapsayan, mGPS ile PESI skoru arasındaki ilişkiyi inceleyen, mGPS, PESI ve sPESI'nin etkinliğini araştıran tek çalışma olup ayrıca en geniş hasta popülasyonuna sahip çalışma hüviyetindedir.

9.) SONUÇLAR

Çalışmamıza dahil edilen 334 akut PE hastasının ortalama yaşı $61,52 \pm 17,12$ olarak hesaplandı. Hastaların 179'u kadın (%53,6), 155'i erkek(%46,4) idi. Hastaların 116'sının (%34,7) herhangi ek bir komorbiditesi yoktu. Hastaların 218'inin (%65,3) ise ek bir komorbiditesi saptandı. En sık görülen komorbidite %21,7 ile hipertansiyon olurken, DM (%14,2) ve malignite de %9,3 oranlarında görüldü.

Hastaların 29'unda(%8,7) tanıdan sonraki 30 günde mortalite görüldü. Toplam 41 hastada (%12,3) ise 90 günlük mortalite görüldü.

Toplam 334 hastamızın 49'unun(%14,7) mGPS skoru 0; 63'ünün(%18,9) mGPS skoru 1; 222'sinin(%66,5) ise mGPS skoru 2 olarak hesaplandı. Toplam 334 hastanın 126'sının(%37,7) PESI skoru 85 puan ve altında; 208 hastanın(%62,3) ise PESI skoru 86 puan ve üstündeydi.

Çalışmamızda HT, DM, KOAH, kalp yetmezliği ve malignite olan hastalarda mGPS skoru daha yüksek saptandı.

Hastalarımızın risk faktörlerine göre analizinde risk faktörü yüksek olanlarda mGPS skoru daha yüksek saptandı.

Akut PE hastalarımızın nabız ve solunum sayıları arttıkça mGPS skoru da artmaktadır. Bununla beraber satürasyon azaldıkça mGPS skoru artmaktadır. Hastalarımızdan mGPS skoru 2 olanlarda nabız ve solunum sayısı daha yüksek, satürasyon ve sistolik TA ise daha düşük bulundu.

Çalışmamızda mortal seyreden hastalarda sistolik TA, diastolik TA ve satürasyon daha düşük; solunum sayısı ise daha yüksek bulundu.

Hastalarımızdan mGPS skoru 2 olanlarında hemoglobin, potasyum, kalsiyum ve albümin daha düşük; CRP, NLR, üre ise daha yüksek saptandı. Bununla beraber mortalite grubunda hemoglobin ve albümin daha düşük; NLR, üre ve kreatin ise daha yüksek bulundu.

Çalışmamızda EKO'da RV disfonksiyon bulgusu olanlarda mGPS skoru da daha yüksek saptandı.

Çalışmamızda mGPS skoru 2 olan hastalarda 30 günlük ve 90 günlük mortalite daha yüksekti. Ayrıca PESI ve sPESI skorları yüksek olan hastalarda da yine 30 günlük ve 90 günlük mortalite daha yüksek bulundu.

Hastalarımızın mGPS skoru 2 olan hastalarda PESI puanları da daha yüksek bulundu. Yine PESI puanları düşük ve yüksek olarak kategorize edildiğinde PESI skoru yüksek olan hastalarda mGPS skoru da daha yüksek bulundu.

sPESI skoru yüksek olan hastalarda mGPS skoru da daha yüksek bulundu.

Hastalarımızın 30 günlük mortalite riski arttıkça mGPS skorunun da arttığı saptandı. Erken mortalite riski yüksek olan tüm hastalarda mGPS skoru 2 olarak bulundu.

Çalışmamızda PESI skoru ile mGPS arasında pozitif yönlü, güçlü ve anlamlı korelasyon bulundu.

Çalışmamızda mGPS skorlamasının akut PE hastalarında mortalite açısından sPESI skorlamasından daha üstün ve kullanılabılır bulundu.

Hastalarımızın PESI skorunun düşük-yüksek olarak tahmin edilmesi için geliştirilen çok değişkenli modelde mGPS skoru en yüksek güce sahip parametre oldu. Yine PESI skorunun düşük-yüksek olmasını tahmin etmek için yapılan ROC analizinde de en iyi performans gösteren parametreler albümin ve satürasyon oldu.

Sonuç olarak çalışmamızda mGPS skorunun ve diğer inflamatuvar parametrelerin Akut PE prognozu üzerine etkisini geriye dönük olarak inceledik. mGPS skorunun mortaliteyi ve PESI skorunu tahmin etmesi açısından anlamlı olduğunu saptadık. Ayrıca Akut PE hastalarında kullanılan prognostik skorlamalarda eksik olan inflamatuvar parametrelerin bu skorlama ile tamamlanabileceği kanaatine vardık. Bununla beraber klinik kullanım için son derece kompleks olan PESI skorlaması yerine oluşturduğumuz model de iyi performans gösterdi.

Çalışmamızın yapıldığı zamana kadar mGPS skoru ve diğer inflamatuvar parametrelerin Akut PE mortalitesi üzerine etkisini araştıran tek bir çalışma vardı. Ancak bu çalışma da yalnızca stabil akut PE hastalarını kapsamaktadır. Dolayısıyla çalışmamız hem hasta sayısı hem de örneklem çeşitliliği açısından literatürdeki tek çalışmadır.

Bu bulgular ışığında çalışmamız literatüre olumlu katkı sağlamıştır. Ancak çalışmamızın kısıtlı kaldığı yerler de mevcuttur. Çalışmanın tek merkezli yapılması ve retrospektif yapılması bunların en önemlileridir.

Tüm bu bulgular; sonucunda Akut PE hastalarında inflamatuvar parametrelerin ve mGPS skorunun prognoz üzerine etkisini inceleyen daha fazla çalışmaya da ihtiyaç vardır.

10.) KAYNAKÇA

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: A Major Contributor to Global Disease Burden. *ATVB*. 2014 Nov;34(11):2363–71.
2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis. *Circulation Research*. 2016 Apr 29;118(9):1340–7.
3. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med*. 1992 Aug;232(2):155–60.
4. Cheuk BLY, Cheung GCY, Cheng SWK. Epidemiology of venous thromboembolism in a Chinese population. *Br J Surg*. 2004 Apr;91(4):424–8.
5. Jang MJ, Bang SM, Oh D. Incidence of venous thromboembolism in Korea: from the Health Insurance Review and Assessment Service database. *J Thromb Haemost*. 2011 Jan;9(1):85–91.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Venous thromboembolism in adult hospitalizations - United States, 2007-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012 Jun 8;61(22):401–4.
7. Shah IK, Merfeld JM, Chun J, Tak T. Pathophysiology and Management of Pulmonary Embolism. *Int J Angiol*. 2022 Sep 23;31(3):143–9.
8. Bilgiç H. Akuttan Kroniğe Pulmoner Tromboemboliye Genel Bakış. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics*. 2021;14(3):1–5.
9. Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Patients Diagnosed With Acute Pulmonary Embolism in the Emergency Department - ClinicalKey [Internet]. [cited 2024 May 1]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0735109710046528?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0735109710046528%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
10. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di RICCO G, Tonelli L, et al. Accuracy of Clinical Assessment in the Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Mar;159(3):864–71.
11. Wells PS. Use of a Clinical Model for Safe Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med*. 1998 Dec 15;129(12):997.
12. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman MV, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018 Dec 14;39(47):4186–95.

13. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020 Jan 21;41(4):543–603.
14. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Martí D, Briongos S, et al. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax*. 2011 Jan 1;66(1):75–81.
15. Donzé J, Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index: A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;100(05):943–8.
16. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and Validation of a Prognostic Model for Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Oct 15;172(8):1041–6.
17. TÜRK TORAKS DERNEĞİ PULMONER TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://toraks.org.tr/site/sf/books/2021/06/c0eefce4d5d10929930f7f1abd7b2e48055dac42e01827898a08ec0ee4e961e7.pdf>
18. McMillan DC, Crozier JEM, Canna K, Angerson WJ, McArdle CS. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2007 Aug 1;22(8):881–6.
19. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013 Aug;39(5):534–40.
20. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2003 Sep 15;89(6):1028–30.
21. Inoue Y, Iwata T, Okugawa Y, Kawamoto A, Hiro J, Toiyama Y, et al. Prognostic significance of a systemic inflammatory response in patients undergoing multimodality therapy for advanced colorectal cancer. *Oncology*. 2013;84(2):100–7.
22. TOIYAMA Y, MIKI C, INOUE Y, TANAKA K, MOHRI Y, KUSUNOKI M. Evaluation of an inflammation-based prognostic score for the identification of patients requiring postoperative adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer. *Exp Ther Med*. 2011;2(1):95–101.
23. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021 Jan;61(1):9–82.

24. Wagenvoort CA. Pathology of Pulmonary Thromboembolism. *Chest*. 1995 Jan 1;107(1, Supplement):10S-17S.
25. Gordon L, Yung PFF. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Pulmonary Thromboembolic Disease. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 5th edition. 2015. p. 1110–34.
26. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3257–91.
27. Deep Venous Thrombosis (DVT): Practice Essentials, Background, Anatomy. 2024 May 23 [cited 2024 May 30]; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1911303-overview#a2>
28. Haeger K. Problems of acute deep venous thrombosis. I. The interpretation of signs and symptoms. *Angiology*. 1969 Apr;20(4):219–23.
29. Mclachlin J, Richards T, Paterson JC. An evaluation of clinical signs in the diagnosis of venous thrombosis. *Arch Surg*. 1962 Nov;85:738–44.
30. Sevitt S, Gallagher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients. *Br J Surg*. 1961 Mar;48:475–89.
31. Montagnana M, Cervellin G, Franchini M, Lippi G. Pathophysiology, clinics and diagnostics of non-thrombotic pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2011 May 1;31(4):436–44.
32. Wai CT, Lin M, Tan KC. Hepatobiliary and pancreatic: pulmonary embolism after injection therapy for gastric varices. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Aug;23(8 Pt 1):1306.
33. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2017 Sep;20(3):135–40.
34. Smith SB, Geske JB, Kathuria P, Cuttica M, Schimmel DR, Courtney DM, et al. Analysis of National Trends in Admissions for Pulmonary Embolism. *Chest*. 2016 Jul;150(1):35–45.
35. Wong P, Baglin T. Epidemiology, risk factors and sequelae of venous thromboembolism. *Phlebology*. 2012;27 Suppl 2:2–11.
36. Pomero F, Fenoglio L, Melchio R, Serraino C, Ageno W, Dentali F. Incidence and diagnosis of pulmonary embolism in Northern Italy: a population-based study. *Eur J Intern Med*. 2013 Oct;24(7):e77-78.
37. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*. 2002 May 27;162(10):1182–9.

38. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998 Mar 23;158(6):585–93.
39. Takeda C, Yamashita Y, Takeuchi M, Yonekura H, Dong L, Hamada M, et al. Incidence, clinical characteristics and long-term prognosis of postoperative symptomatic venous thromboembolism: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2022 Feb 1;12(2):e055090.
40. Kuwauchi A, Yoshida S, Takeda C, Yamashita Y, Kimura T, Takeuchi M, et al. Validity of Using Japanese Administrative Data to Identify Inpatients With Acute Pulmonary Embolism: Referencing the COMMAND VTE Registry. *Journal of Epidemiology*. 2024;34(4):155–63.
41. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan 1;41(1):3–14.
42. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, Pacifico L, Lessard D, Reed G, et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis*. 2009 Nov 1;28(4):401–9.
43. Incidence and location of deep vein thrombosis in the lower extremities: what do we know? - Servier - PhlebolympologyServier – Phlebolympology [Internet]. [cited 2024 Jun 1]. Available from: <https://www.phlebolympology.org/incidence-and-location-of-deep-vein-thrombosis-in-the-lower-extremities-what-do-we-know/>
44. Roach REJ, Cannegieter SC, Lijfering WM. Differential risks in men and women for first and recurrent venous thrombosis: the role of genes and environment. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014 Oct 1;12(10):1593–600.
45. Epidemiology and pathogenesis of acute pulmonary embolism in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Jun 2]. Available from: https://e1c9b1a9cc9b2679354d789c7627a4c889c411cc.vetisonline.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults?search=pulmoner%20emboli%20epidemiology&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
46. Rs W, Lm S, S W. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Archives of internal medicine* [Internet]. 2011 Sep 5 [cited 2024 Jun 1];171(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21555660/>
47. W H, Rj G, Fa A, Ci K, Fa S. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). *The American journal of medicine* [Internet]. 2014 Sep [cited 2024 Jun 2];127(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24813864/>
48. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A Population-Based Perspective of the Hospital Incidence and Case-Fatality Rates of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: The Worcester DVT Study. *Archives of Internal Medicine*. 1991 May 1;151(5):933–8.

49. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med.* 2003 Jul 28;163(14):1711–7.
50. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost.* 2000 May;83(5):657–60.
51. Cohen A, Agnelli G, Anderson F, Arcelus J, Bergqvist D, Brecht J, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe: The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98(10):756–64.
52. Hwang HG, Choi WI, Lee B, Lee CW. Incidence and Risk Factors of Recurrent Venous Thromboembolism after Pulmonary Embolism. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2019 Oct;82(4):341–7.
53. Bell EJ, Lutsey PL, Basu S, Cushman M, Heckbert SR, Lloyd-Jones DM, et al. Lifetime Risk of Venous Thromboembolism in Two Cohort Studies. *The American Journal of Medicine.* 2016 Mar 1;129(3):339.e19-339.e26.
54. Dentali F, Ageno W, Rancan E, Donati AV, Galli L, Squizzato A, et al. Seasonal and monthly variability in the incidence of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2011;106(09):439–47.
55. Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Jan 19;67(2):162–70.
56. Sex, Racial, and Geographic Disparities in Pulmonary Embolism-related Mortality Nationwide - PubMed [Internet]. [cited 2024 Jun 2]. Available from: <https://b54bb3ce8dfd0d5c89dfe1822de4d04aef240808.vetisonline.com/37555732/>
57. Fakili F, Taylan M, Bilgiç İZ, Düzen I. Predictors of Mortality in Pulmonary Embolism: A Real-Life Study. *European Journal of Therapeutics.* 2023;29(3):588–96.
58. Mg B, Wc H, Se C, TI O. Venous thromboembolism: a public health concern. *American journal of preventive medicine* [Internet]. 2010 Apr [cited 2024 Jun 1];38(4 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20331949/>
59. Ge R, R S, Dw B, Ja H, Rh W. Surveillance for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: recommendations from a national workshop. *American journal of preventive medicine* [Internet]. 2010 Apr [cited 2024 Jun 1];38(4 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20331950/>
60. Braun BI, Kolbusz KM, Bozikis MR, Schmaltz SP, Abe K, Reyes NL, et al. Venous thromboembolism performance measurement in the United States: An evolving landscape with many stakeholders. *Journal of Hospital Medicine* [Internet]. 2024 May 21 [cited 2024 Jun 1];n/a(n/a). Available from:

<https://486d430e7c6452f25db573297f5424f211248445.vetisonline.com/doi/10.1002/jhm.13385>

61. Sung YK, Kline JA. Unchanging Mortality from Pulmonary Embolism in the United States. *Annals of the American Thoracic Society*. 2023 Nov 11;20(11):1554.
62. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23_suppl_1):I-4.
63. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(7):1480–3.
64. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of Recurrence After a First Episode of Symptomatic Venous Thromboembolism Provoked by a Transient Risk Factor: A Systematic Review. *Archives of Internal Medicine*. 2010 Oct 25;170(19):1710–6.
65. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet*. 2007 Nov 24;370(9601):1773–9.
66. Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline. *Heart*. 2010 Jun 1;96(11):879–82.
67. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2017 Jan 5;117(1):57–65.
68. Leiva O, Newcomb R, Connors JM, Al-Samkari H. Cancer and thrombosis: new insights to an old problem. *J Med Vasc*. 2020 Nov;45(6S):6S8–16.
69. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2020 Dec 15;203557.
70. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis - PubMed [Internet]. [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27121914/>
71. Monreal M, Campo RD, Papadakis E. Thrombophilia and venous thromboembolism: RIETE experience. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012 Sep;25(3):285–94.
72. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing | Blood Advances | American Society of Hematology [Internet]. [cited 2024 Jun 4]. Available from:

<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/7/22/7101/495845/American-Society-of-Hematology-2023-guidelines-for>

73. Cohoon KP, Heit JA. Inherited and Secondary Thrombophilia: Clinician Update. *Circulation*. 2014 Jan 14;129(2):254–7.
74. Lu Y, Dai J, Liu Q, Cai P, Zheng J. Screening of potential hub genes in pulmonary thromboembolism. *Exp Ther Med*. 2022 Jan;23(1):18.
75. P-selectin and Platelet-Derived Microparticles Associated with Monocyte Activation Markers in Patients with Pulmonary Embolism [Internet]. [cited 2024 Jun 10]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/107602960300900406>
76. Montoro-García S, Shantsila E, Hernández-Romero D, Jover E, Valdés M, Marín F, et al. Small-size platelet microparticles trigger platelet and monocyte functionality and modulate thrombogenesis via P-selectin. *Br J Haematol*. 2014 Aug;166(4):571–80.
77. Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, Triphathi N, Horowitz JM. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Semin Intervent Radiol*. 2018 Jun;35(2):92–8.
78. Fernandes CJ, Luppino Assad AP, Alves-Jr JL, Jardim C, de Souza R. Pulmonary Embolism and Gas Exchange. *Respiration*. 2019;98(3):253–62.
79. Amirfarhangi A, Zeraatian S, Hassanzadeh M. Frequent Arterial Emboli in a Patient with Acute Pulmonary Thromboembolism and Patent Foramen Ovale. *Ann Vasc Surg*. 2018 Nov;53:274.e7-274.e10.
80. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2014 Nov 14;35(43):3033–80.
81. Hemnes AR, Newman AL, Rosenbaum B, Barrett TW, Zhou C, Rice TW, et al. Bedside end-tidal CO₂ tension as a screening tool to exclude pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. 2010 Apr 1;35(4):735–41.
82. Pérez-Nieto OR, Gómez-Oropeza I, Quintero-Leyra A, Kammar-García A, Zamarrón-López ÉI, Soto-Estrada M, et al. Hemodynamic and respiratory support in pulmonary embolism: a narrative review. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jun 2;10:1123793.
83. Bonderman D, Lang IM. End-tidal CO₂ for exclusion of suspected pulmonary embolism: a new partner for Wells? *European Respiratory Journal*. 2010 Apr 1;35(4):723–4.
84. Pulmonary Embolism (PE): Practice Essentials, Background, Anatomy. 2023 Jun 30 [cited 2024 May 24]; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/300901-overview>

85. Lyhne MD, Schultz JG, Mortensen CS, Kramer A, Nielsen-Kudsk JE, Andersen A. Immediate cardiopulmonary responses to consecutive pulmonary embolism: a randomized, controlled, experimental study. *BMC Pulm Med*. 2024 May 14;24:233.
86. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ*. 2011;1(3):365–76.
87. Lyhne MD, Kline JA, Nielsen-Kudsk JE, Andersen A. Pulmonary vasodilation in acute pulmonary embolism – a systematic review. *Pulm Circ*. 2020 Mar 4;10(1):2045894019899775.
88. Bontekoe E, Brailovsky Y, Hoppensteadt D, Bontekoe J, Siddiqui F, Newman J, et al. Upregulation of Inflammatory Cytokines in Pulmonary Embolism Using Biochip-Array Profiling. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021 May 10;27:10760296211013107.
89. Halici B, Sarinc Ulasli S, Günay E, Nural S, Sen S, Akar O, et al. Assessment of Inflammatory Biomarkers and Oxidative Stress in Pulmonary Thromboembolism: Follow-up Results. *Inflammation*. 2014 Aug 1;37(4):1186–90.
90. Branchford BR, Carpenter SL. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Front Pediatr*. 2018 May 23;6:142.
91. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism. A prospective investigation in the ARIC cohort. *Thromb Haemost*. 2009 Oct;102(4):615–9.
92. Gao Q, Zhang P, Wang W, Ma H, Tong Y, Zhang J, et al. The correlation analysis of tumor necrosis factor-alpha-308G/A polymorphism and venous thromboembolism risk: A meta-analysis. *Phlebology*. 2016 Oct;31(9):625–31.
93. Mahemuti A, Abudurehman K, Aihemaiti X, Hu X mei, Xia Y ning, Tang B peng, et al. Association of interleukin-6 and C-reactive protein genetic polymorphisms levels with venous thromboembolism. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Nov;125(22):3997–4002.
94. Matos MF, Lourenço DM, Orikaza CM, Bajerl JAH, Noguti MAE, Morelli VM. The role of IL-6, IL-8 and MCP-1 and their promoter polymorphisms IL-6 -174GC, IL-8 -251AT and MCP-1 -2518AG in the risk of venous thromboembolism: a case-control study. *Thromb Res*. 2011 Sep;128(3):216–20.
95. Poredos P, Jezovnik MK. The role of inflammation in venous thromboembolism and the link between arterial and venous thrombosis. *Int Angiol*. 2007 Dec;26(4):306–11.
96. Pulmonary infarction in acute pulmonary embolism - ClinicalKey [Internet]. [cited 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0049384821001262?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0049384821001262%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>

97. Clinical relevance of pulmonary infarction in patients with pulmonary embolism - ClinicalKey [Internet]. [cited 2024 Jul 4]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0049384812001399?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0049384812001399%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>
98. Glazier MM, Glazier JJ. Diagnostic Strategies in Pulmonary Embolism. *International Journal of Angiology*. 2024 Feb 12;33:89–94.
99. Toplis E, Mortimore G. The diagnosis and management of pulmonary embolism. *Br J Nurs*. 2020 Jan 9;29(1):22–6.
100. Miniati M, Cenci C, Monti S, Poli D. Clinical Presentation of Acute Pulmonary Embolism: Survey of 800 Cases. *PLoS One*. 2012 Feb 27;7(2):e30891.
101. Altınsoy B, Erboy F, Tanrıverdi H, Uygur F, Örnek T, Atalay F, et al. Syncope as a presentation of acute pulmonary embolism. *Ther Clin Risk Manag*. 2016 Jun 27;12:1023–8.
102. Goyard C, Côté B, Looten V, Roche A, Pastré J, Marey J, et al. Determinants and prognostic implication of diagnostic delay in patients with a first episode of pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2018 Nov;171:190–8.
103. Ishaaya E, Tapson VF. Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *F1000Res*. 2020 Jan 24;9:F1000 Faculty Rev-44.
104. Clinical presentation, evaluation, and diagnosis of the nonpregnant adult with suspected acute pulmonary embolism [Internet]. [cited 2024 Jul 13]. Available from: <https://medilib.ir/uptodate/show/8261>
105. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med*. 2001 Jul 17;135(2):98–107.
106. Robert-Ebadi H, Mostaguir K, Hovens MM, Kare M, Verschuren F, Girard P, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism: prospective validation of the simplified Geneva score. *J Thromb Haemost*. 2017 Sep;15(9):1764–9.
107. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VEA, Büller HR, Wells PS, Perrier A, et al. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2009 Jan;101(1):197–200.
108. Performance of 4 Clinical Decision Rules in the Diagnostic Management of Acute Pulmonary Embolism: A Prospective Cohort Study: *Annals of Internal Medicine*: Vol 154, No 11 [Internet]. [cited 2024 Jul 14]. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00002>

109. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, Denberg TD, Fitterman N, Schuur JD, et al. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2015 Nov 3;163(9):701–11.
110. Hendriksen JMT, Geersing GJ, Lucassen WAM, Erkens PMG, Stoffers HEJH, van Weert HCPM, et al. Diagnostic prediction models for suspected pulmonary embolism: systematic review and independent external validation in primary care. *BMJ*. 2015 Sep 8;351:h4438.
111. Çoraplı G, Topçu AF. Combination of the Simplified Modified Geneva and Wells Clinical Prediction Scoring promise a good performance in pulmonary embolism diagnosis. *J Surg Med*. 2021 Sep 1;5(9):828–31.
112. Zhao Y, Cheng Y, Wang H, Du H, Sun J, Xu M, et al. The Legend score synthesizes Wells, PERC, Geneva, D-dimer and predicts acute pulmonary embolism prior to imaging tests. *Pulmonology* [Internet]. 2023 Nov 11 [cited 2024 Jul 14]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043723001952>
113. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med*. 2000 Oct 1;109(5):357–61.
114. Liu P, Yu H, Liu W, Lin L, Ji YQ. Distinct age-adjusted D-dimer threshold to rule out acute pulmonary embolism in outpatients and inpatients. *Clin Respir J*. 2024 Feb 11;18(2):e13728.
115. Zantonelli G, Cozzi D, Bindi A, Cavigli E, Moroni C, Luvarà S, et al. Acute Pulmonary Embolism: Prognostic Role of Computed Tomography Pulmonary Angiography (CTPA). *Tomography*. 2022 Feb 14;8(1):529–39.
116. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006 Jun 1;354(22):2317–27.
117. Hess S, Frary EC, Gerke O, Madsen PH. State-of-the-Art Imaging in Pulmonary Embolism: Ventilation/Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography versus Computed Tomography Angiography - Controversies, Results, and Recommendations from a Systematic Review. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Nov;42(8):833–45.
118. Moore AJE, Wachsmann J, Chamarthy MR, Panjikaran L, Tanabe Y, Rajiah P. Imaging of acute pulmonary embolism: an update. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018 Jun;8(3):225–43.
119. Grob D, Smit E, Prince J, Kist J, Stöger L, Geurts B, et al. Iodine Maps from Subtraction CT or Dual-Energy CT to Detect Pulmonary Emboli with CT Angiography: A Multiple-Observer Study. *Radiology*. 2019 Jul;292(1):197–205.
120. Parker JA, Coleman RE, Grady E, Royal HD, Siegel BA, Stabin MG, et al. SNM practice guideline for lung scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol*. 2012 Mar;40(1):57–65.

121. Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, Newman GE, Paine S. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology*. 1994 Oct;193(1):103–7.
122. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Sep;29(9):907–13.
123. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2002 Sep 1;90(5):507–11.
124. Lobo JL, Holley A, Tapson V, Moores L, Oribe M, Barrón M, et al. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2014 Jul;12(7):1020–7.
125. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest*. 2008 Feb;133(2):358–62.
126. Barrios D, Morillo R, Lobo JL, Nieto R, Jaureguizar A, Portillo AK, et al. Assessment of right ventricular function in acute pulmonary embolism. *Am Heart J*. 2017 Mar;185:123–9.
127. Ignieri LA, Hammer JM. Systemic Thrombolytic Therapy for Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *J Pharm Pract*. 2020 Feb;33(1):74–89.
128. Rothschild DP, Goldstein JA, Bowers TR. Low-dose systemic thrombolytic therapy for treatment of submassive pulmonary embolism: Clinical efficacy but attendant hemorrhagic risks. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019 Feb 15;93(3):506–10.
129. Barco S, Konstantinides SV. Risk-adapted management of pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2017 Mar;151 Suppl 1:S92–6.
130. Shakerian F, Sadeghipour P, Talasaz AHH. Chapter 34 - Venous Thromboembolism. In: Maleki M, Alizadehasl A, Haghjoo M, editors. *Practical Cardiology (Second Edition)* [Internet]. Elsevier; 2022 [cited 2024 Jul 31]. p. 635–63. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323809153000296>
131. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2011 Apr 26;123(16):1788–830.
132. Improved diagnosis of pulmonary embolism causing cardiac arrest by combined endobronchial ultrasound and echocardiography - PMC [Internet]. [cited 2024 Jul 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7339399/>

133. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2004 Dec 13;164(22):2483–7.
134. A Test in Context: D-Dimer - ClinicalKey [Internet]. [cited 2024 Aug 2]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0735109717397590?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0735109717397590%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
135. Hurst JW. *The Heart, Arteries and Veins*: Editors: J.W. Hurst and R.B. Logue ; with the Editorial Assistance of R.C. Schlant, N.K. Wenger and R.J. Strange. McGraw-Hill; 1970. book.
136. Torbicki A. Assessing the severity of acute pulmonary embolism: back to the future? *European Heart Journal*. 2019 Mar 14;40(11):911–3.
137. Miller GAH, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of Streptokinase and Heparin in Treatment of Isolated Acute Massive Pulmonary Embolism. *Br Med J*. 1971 Jun 19;2(5763):681–4.
138. Cozzi D, Moroni C, Cavigli E, Bindi A, Caviglioli C, Nazerian P, et al. Prognostic value of CT pulmonary angiography parameters in acute pulmonary embolism. *Radiol Med*. 2021 Aug;126(8):1030–6.
139. Prosperi-Porta G, Ronksley P, Kiamanesh O, Solverson K, Motazedian P, Weatherald J. Prognostic value of echocardiography-derived right ventricular dysfunction in haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2022 Dec 31;31(166):220120.
140. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2015 Oct;22(10):1127–37.
141. Wang F, Wang L, Yan C, Chang X, Wang H, Zhu K, et al. Algorithms of Electrocardiographic Changes for Quantitative and Localization Analysis of Thrombus Burden in Patients with Acute Pulmonary Thromboembolism. *Rev Cardiovasc Med*. 2023 Oct;24(10):281.
142. de Winter MA, van Bergen EDP, Welsing PMJ, Kraaijeveld AO, Kaasjager KHAH, Nijkeuter M. The Prognostic Value of Syncope on Mortality in Patients With Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2020 Oct;76(4):527–41.
143. Roncon L, Zuin M, Casazza F, Becattini C, Bilato C, Zonzin P. Impact of syncope and pre-syncope on short-term mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Intern Med*. 2018 Aug;54:27–33.

144. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15(2):R103.
145. Pruszczyk P, Kurnicka K, Ciurzyński M, Hobohm L, Thielmann A, Sobkowicz B, et al. Defining right ventricular dysfunction by echocardiography in normotensive patients with pulmonary embolism. *Pol Arch Intern Med*. 2020 Sep 30;130(9):741–7.
146. Aribas A, Keskin S, Akilli H, Kayrak M, Erdogan HI, Guler I, et al. The use of axial diameters and CT obstruction scores for determining echocardiographic right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. *Jpn J Radiol*. 2014 Aug;32(8):451–60.
147. Apfalter P, Henzler T, Meyer M, Roeger S, Haghi D, Gruettner J, et al. Correlation of CT angiographic pulmonary artery obstruction scores with right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Radiol*. 2012 Oct;81(10):2867–71.
148. Cozzi D, Moroni C, Cavigli E, Bindi A, Caviglioli C, Nazerian P, et al. Prognostic value of CT pulmonary angiography parameters in acute pulmonary embolism. *Radiol med*. 2021 Aug;126(8):1030–6.
149. Cho SU, Cho YD, Choi SH, Yoon YH, Park JH, Park SJ, et al. Assessing the severity of pulmonary embolism among patients in the emergency department: Utility of RV/LV diameter ratio. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242340.
150. Ayöz S, Erol S, Kul M, Gürün Kaya A, Gürsoy Çoruh A, Savaş İ, et al. Using RV/LV ratio and cardiac biomarkers to define the risk of mortality from pulmonary embolism. *Tuberk Toraks*. 2021 Sep;69(3):297–306.
151. Lyhne MD, Schultz JG, MacMahon PJ, Haddad F, Kalra M, Tso DMK, et al. Septal bowing and pulmonary artery diameter on computed tomography pulmonary angiography are associated with short-term outcomes in patients with acute pulmonary embolism. *Emerg Radiol*. 2019 Dec;26(6):623–30.
152. Bach AG, Nansalmaa B, Kranz J, Taute BM, Wienke A, Schramm D, et al. CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Radiol*. 2015 Feb;84(2):332–7.
153. Kang DK, Thilo C, Schoepf UJ, Barraza JM, Nance JW, Bastarrika G, et al. CT signs of right ventricular dysfunction: prognostic role in acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Aug;4(8):841–9.
154. Heidinger BH, DaBreo D, Kirkbride RR, Santos M, Carroll BJ, Feldman SA, et al. Risk assessment of acute pulmonary embolism utilizing coronary artery calcifications in patients that have undergone CT pulmonary angiography and transthoracic echocardiography. *Eur Radiol*. 2021 May;31(5):2809–18.

155. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007 Jul 24;116(4):427–33.
156. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Shetty A, Al Masalmeh O, et al. Prognostic Value of Biomarkers in Acute Non-massive Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lung*. 2015 Oct;193(5):639–51.
157. Urfalioglu AB, Altug E, Cinar H, Aksay E, Yesiloglu O, Cakir A, et al. D-dimer/high sensitive troponin I ratio is useful in predicting in-hospital mortality in pulmonary embolism patients. *Ir J Med Sci [Internet]*. 2024 Jul 30 [cited 2024 Aug 10]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s11845-024-03766-7>
158. Vanni S, Nazerian P, Bova C, Bondi E, Morello F, Pepe G, et al. Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. *Intern Emerg Med*. 2017 Aug;12(5):657–65.
159. Morillo R, Moores L, Jiménez D. Prognostic Scores for Acute Pulmonary Embolism. *Semin Thromb Hemost*. 2017 Jul;43(5):486–92.
160. Brailovsky Y, Allen S, Masic D, Lakhter D, Sethi SS, Darki A. Risk Stratification of Acute Pulmonary Embolism. *Curr Treat Options Cardio Med*. 2021 Jul 1;23(7):1–20.
161. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting Adverse Outcome in Patients with Acute Pulmonary Embolism: A Risk Score. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017 Dec 11;84:548–52.
162. Jiménez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E, et al. Prognostic Models for Selecting Patients With Acute Pulmonary Embolism for Initial Outpatient Therapy. *Chest*. 2007 Jul 1;132(1):24–30.
163. W Z, Ic M, D CS, Ad H, Om D, J D, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH [Internet]*. 2011 Aug [cited 2024 Aug 12];9(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21645235/?dopt=Abstract>
164. Zondag W, Exter PL den, Crobach MJT, Dolsma A, Donker ML, Eijsvogel M, et al. Comparison of two methods for selection of out of hospital treatment in patients with acute pulmonary embolism. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017 Nov 27;109:47–52.
165. Marshall PS, Tapson V, Jiménez D. Controversies in the Management of Life-Threatening Pulmonary Embolism. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Dec;36(6):835–41.
166. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide or Troponin Testing Followed by Echocardiography for Risk Stratification of Acute Pulmonary Embolism. *Circulation*. 2005 Sep 13;112(11):1573–9.

167. Scridon T, Scridon C, Skali H, Alvarez A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Prognostic Significance of Troponin Elevation and Right Ventricular Enlargement in Acute Pulmonary Embolism. *The American Journal of Cardiology*. 2005 Jul 15;96(2):303–5.
168. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jan 15;181(2):168–73.
169. Jiménez D, Kopecka D, Tapson V, Briesse B, Schreiber D, Lobo JL, et al. Derivation and Validation of Multimarker Prognostication for Normotensive Patients with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Mar 15;189(6):718–26.
170. Dellas C, Tschepe M, Seeber V, Zwiener I, Kuhnert K, Schäfer K, et al. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2014 May 5;111(5):996–1003.
171. Hobohm L, Hellenkamp K, Hasenfuß G, Münzel T, Konstantinides S, Lankeit M. Comparison of risk assessment strategies for not-high-risk pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. 2016 Apr 1;47(4):1170–8.
172. Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, et al. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. 2014 Sep 1;44(3):694–703.
173. Fernández C, Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, et al. Validation of a Model for Identification of Patients at Intermediate to High Risk for Complications Associated With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Chest*. 2015 Jul 1;148(1):211–8.
174. Keller K, Beule J, Balzer JO, Dippold W. Modified Bova score for risk stratification and short-term outcome in acute pulmonary embolism. *Neth J Med*. 2015 Nov;73(9):410–6.
175. Erkens PMG, Gandara E, Wells PS, Shen AYH, Bose G, Le Gal G, et al. Does the Pulmonary Embolism Severity Index accurately identify low risk patients eligible for outpatient treatment? *Thrombosis Research*. 2012 Jun 1;129(6):710–4.
176. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(7):1509–14.
177. Aujesky D, Perrier A, Roy PM, Stone RA, Cornuz J, Meyer G, et al. Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Journal of Internal Medicine*. 2007;261(6):597–604.
178. Dentali F, Riva N, Turato S, Grazioli S, Squizzato A, Steidl L, et al. Pulmonary embolism severity index accurately predicts long-term mortality rate in patients hospitalized for acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(12):2103–10.

179. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010 Aug 9;170(15):1383–9.
180. Venetz C, Jiménez D, Mean M, Aujesky D. A comparison of the original and simplified Pulmonary Embolism Severity Index. *Thromb Haemost*. 2011 Sep;106(3):423–8.
181. Okugawa Y, Shirai Y, Toiyama Y, Saigusa S, Hishida A, Yokoe T, et al. Clinical Burden of Modified Glasgow Prognostic Scale in Colorectal Cancer. *Anticancer Research*. 2018 Mar 1;38(3):1599–610.
182. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, O'Reilly DSJ, Foulis AK, et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer*. 2011 Feb 15;104(4):726–34.
183. Nozoe T, Iguchi T, Egashira A, Adachi E, Matsukuma A, Ezaki T. Significance of modified Glasgow prognostic score as a useful indicator for prognosis of patients with gastric carcinoma. *Am J Surg*. 2011 Feb;201(2):186–91.
184. Tai CG, Johnson TV, Abbasi A, Herrell L, Harris WB, Kucuk O, et al. External validation of the modified Glasgow prognostic score for renal cancer. *Indian J Urol*. 2014;30(1):33–7.
185. Shimada A, Matsuda T, Sawada R, Hasegawa H, Yamashita K, Harada H, et al. The modified Glasgow prognostic score is a reliable predictor of oncological outcomes in patients with rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy. *Scientific Reports* [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 4];13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10564952/>
186. Simmons CP, Koinis F, Fallon MT, Fearon KC, Bowden J, Solheim TS, et al. Prognosis in advanced lung cancer--A prospective study examining key clinicopathological factors. *Lung Cancer*. 2015 Jun;88(3):304–9.
187. Brown JT, Liu Y, Shabto JM, Martini D, Ravindranathan D, Hitron EE, et al. Modified Glasgow Prognostic Score associated with survival in metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2021 Jul;9(7):e002851.
188. Zhang H, Ren D, Jin X, Wu H. The prognostic value of modified Glasgow Prognostic Score in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell International*. 2020 Sep 22;20(1):462.
189. Laird BJ, Kaasa S, McMillan DC, Fallon MT, Hjerstad MJ, Fayers P, et al. Prognostic factors in patients with advanced cancer: a comparison of clinicopathological factors and the development of an inflammation-based prognostic system. *Clin Cancer Res*. 2013 Oct 1;19(19):5456–64.
190. Yamada I, Ozaka M, Kanata R, Saito K, Sasaki T, Matsuyama M, et al. The impact of modified Glasgow Prognostic Scale as a predictor of survival advantage by FOLFIRINOX in metastatic pancreatic cancer. *JCO*. 2016 Feb;34(4_suppl):440–440.

191. Abul Y, Karakurt S, Ozben B, Toprak A, Celikel T. C-reactive protein in acute pulmonary embolism. *J Investig Med*. 2011 Jan;59(1):8–14.
192. Hakan ÇELİKHİSAR GİD. Factors Affecting the Survival Rate of Patients with Pulmonary Thromboembolism [Internet]. *Namık Kemal Medical Journal*; 2021 [cited 2024 Sep 4]. Available from: <https://namikkemalmedj.com/articles/factors-affecting-the-survival-rate-of-patients-with-pulmonary-thromboembolism/doi/nkmj.galenos.2021.80299>
193. Omar HR, Mirsaeidi M, Rashad R, Hassaballa H, Enten G, Helal E, et al. Association of Serum Albumin and Severity of Pulmonary Embolism. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Jan 9;56(1):26.
194. Leidi A, Bex S, Righini M, Berner A, Groscurin O, Marti C. Risk Stratification in Patients with Acute Pulmonary Embolism: Current Evidence and Perspectives. *J Clin Med*. 2022 Apr 30;11(9):2533.
195. Piovela F, Iosub DI. Acute pulmonary embolism: risk assessment, risk stratification and treatment options. *Clin Respir J*. 2016 Sep;10(5):545–54.
196. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019 Mar 14;40(11):902–10.
197. Green EM, Givertz MM. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Curr Heart Fail Rep*. 2012 Sep;9(3):228–35.
198. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a “standard care” nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993 Nov 1;119(9):874–81.
199. Palareti G. Direct Oral Anticoagulants and Bleeding Risk (in Comparison to Vitamin K Antagonists and Heparins), and the Treatment of Bleeding. *Seminars in Hematology*. 2014 Apr 1;51(2):102–11.
200. Prucnal CK, Jansson PS, Deadmon E, Rosovsky RP, Zheng H, Kabrhel C. Analysis of Partial Thromboplastin Times in Patients With Pulmonary Embolism During the First 48 Hours of Anticoagulation With Unfractionated Heparin. *Acad Emerg Med*. 2020 Feb;27(2):117–27.
201. Aday AW, Beckman JA. Pulmonary Embolism and Unfractionated Heparin: Time to End the Roller Coaster Ride. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2020 Feb;27(2):176.
202. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Advances*. 2021 Feb 11;5(4):927–74.

203. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330–93.
204. EINSTEIN–PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012 Apr 5;366(14):1287–97.
205. Kuuskne M, Dankoff J. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism: are we ready? *CJEM*. 2014 Mar;16(2):155–7.
206. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):799–808.
207. Geach T. Anticoagulation therapy: Apixaban indications set to AMPLIFY? *Nat Rev Cardiol*. 2013 Sep;10(9):489.
208. Yilmaz ES, Uzun O. Low-dose thrombolysis for submassive pulmonary embolism. *J Investig Med*. 2021 Dec;69(8):1439–46.
209. Zhang LY, Gao BA, Jin Z, Xiang GM, Gong Z, Zhang TT, et al. Clinical efficacy of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Saudi Med J*. 2018 Nov;39(11):1090–5.
210. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol*. 2022 Feb;75(1):25–36.
211. Jovanovic L, Subota V, Stavric M, Subotic B, Dzudovic B, Novicic N, et al. Biomarkers for the prediction of early pulmonary embolism related mortality in spontaneous and provoked thrombotic disease. *Clin Chim Acta*. 2019 May;492:78–83.
212. Ma Y, Mao Y, He X, Sun Y, Huang S, Qiu J. The values of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting 30 day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Jun 4;16(1):123.
213. Radkhah H, Mansouri ES, Rahimipour Anaraki S, Gholizadeh Mesgarha M, Sheikhy A, Khadembashiri MM, et al. Predictive value of hematological indices on incidence and severity of pulmonary embolism in COVID-19 patients. *Immun Inflamm Dis*. 2023 Sep;11(9):e1012.
214. Duman D, Sonkaya E, Yıldırım E, Gıdık E, Tanülkü U, Saltürk C, et al. Association of Inflammatory Markers with Mortality in Patients Hospitalized with Non-massive Pulmonary Embolism. *Turk Thorac J*. 2021 Jan;22(1):24–30.
215. Eggers AS, Hafian A, Lerchbaumer MH, Hasenfuß G, Stangl K, Pieske B, et al. Acute Infections and Inflammatory Biomarkers in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *J Clin Med*. 2023 May 18;12(10):3546.

216. Bakebe A, Kashongwe I, Mulenga C, Tshiasuma M, Kabengele B, Bisuta SF, et al. Pulmonary embolism: epidemiological data and diagnosis in Kinshasa hospitals. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017 Aug 1;21(8):875–9.
217. Pai N, Ghosh K, Shetty S. Cause of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in young patients from India as compared with other ethnic groups. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012 Jun;23(4):257–61.
218. Jarman AF, Mumma BE, Singh KS, Nowadly CD, Maughan BC. Crucial considerations: Sex differences in the epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes of acute pulmonary embolism in non-pregnant adult patients. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2021 Feb;2(1):e12378.
219. Thachil R, Nagraj S, Kharawala A, Sokol SI. Pulmonary Embolism in Women: A Systematic Review of the Current Literature. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Jul 25;9(8):234.
220. Slajus B, Brailovsky Y, Darwish I, Fareed J, Darki A. Utility of Blood Cellular Indices in the Risk Stratification of Patients Presenting with Acute Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211052292.
221. Jiménez D, Bikdeli B, Barrios D, Quezada A, Toro J del, Vidal G, et al. Epidemiology, patterns of care and mortality for patients with hemodynamically unstable acute symptomatic pulmonary embolism. *International Journal of Cardiology*. 2018 Oct 15;269:327–33.
222. Norton L, Cooper G, Sheerins O, Mac A' Bháird K, Roditi G, Adamson M, et al. Clinical and radiological characteristics of acute pulmonary embolus in relation to 28-day and 6-month mortality. *PLoS One*. 2021;16(12):e0258843.
223. Büyüksirin M, Anar C, Polat G, Karadeniz G. Can the Level of CRP in Acute Pulmonary Embolism Determine Early Mortality? *Turk Thorac J*. 2021 Jan;22(1):4–10.
224. Zehir R, Yılmaz AS, Çırakoğlu ÖF, Kahraman F, Duman H. Modified Glasgow Prognostic Score Predicted High-Grade Intracoronary Thrombus in Acute Anterior Myocardial Infarction. *Angiology*. 2024 May 1;75(5):454–61.
225. Bolat I, Biteker M. Modified Glasgow Prognostic Score is a novel predictor of clinical outcome in heart failure with preserved ejection fraction. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2020 May 3;54(3):174–8.
226. Boukovala M, Modest DP, Ricard I, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Vehling-Kaiser U, et al. Evaluation of the inflammation-based modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) as a prognostic and predictive biomarker in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line chemotherapy: a post hoc analysis of the randomized phase III XELAVIRI trial (AIO KRK0110). *ESMO Open*. 2024 May 13;9(5):103374.
227. Siddiqui F, García-Ortega A, Kantarcioglu B, Sinacore J, Tafur A, Demelo-Rodríguez P, et al. Cellular Indices and Outcome in Patients with Acute Venous Thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221113346.

228. Efros O, Beit Halevi T, Meisel E, Soffer S, Barda N, Cohen O, et al. The Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients Hospitalized with Acute Pulmonary Embolism. *J Clin Med*. 2021 Sep 8;10(18):4058.
229. Soylu K, Gedikli Ö, Ekşi A, Avcıoğlu Y, Soylu Aİ, Yüksel S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for the assessment of hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Arch Med Sci*. 2016 Feb 1;12(1):95–100.
230. Özcan S, Dönmez E, Yavuz Tuğrul S, Şahin İ, İnce O, Ziyrek M, et al. The Prognostic Value of C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Acute Pulmonary Embolism. *Rev Invest Clin*. 2022 Mar 15;74(2):097–103.
231. Elshahaat HA, Zayed NE, Ateya MA monem, Safwat M, Hawary ATE, Abozaid MN. Role of serum biomarkers in predicting management strategies for acute pulmonary embolism. *Heliyon* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Oct 16];9(11). Available from: [https://www.cell.com/heliyon/abstract/S2405-8440\(23\)08276-2](https://www.cell.com/heliyon/abstract/S2405-8440(23)08276-2)
232. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct Proinflammatory Effect of C-Reactive Protein on Human Endothelial Cells. *Circulation*. 2000 Oct 31;102(18):2165–8.
233. Celik AI, Bezgin T, Biteker M. Predictive role of the modified Glasgow prognostic score for in-hospital mortality in stable acute pulmonary embolism. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2022 Feb 11;158(3):99–104.
234. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Gal GL. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011 Oct 1;9(10):2115–7.
235. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010 Aug 9;170(15):1383–9.
236. Zhou XY, Ben SQ, Chen HL, Ni SS. The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Respir Res*. 2012 Dec 4;13(1):111.
237. Zhang Y, Chen Y, Chen H, Dong C, Hu X, Xu X, et al. Performance of the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index in predicting 30-day mortality after acute pulmonary embolism: Validation from a large-scale cohort. *European Journal of Internal Medicine*. 2024 Jun 1;124:46–53.
238. Lau KH, Chiu CS, Chow L, Chan NY. Utilisation of the simplified pulmonary embolism severity index in prognostication of pulmonary embolism – a retrospective study in a regional hospital in Hong Kong. *Journal of the Hong Kong College of Cardiology* [Internet]. 2023 Jan 1;30(5). Available from: <https://www.jhkcc.com.hk/journal/vol30/iss5/2>
239. Phan T, Brailovsky Y, Fareed J, Hoppensteadt D, Iqbal O, Darki A. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios Predict All-Cause Mortality in Acute Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029619900549.

240. Kahya Ö, Sökücü SN, Özdemir C, Onur ST, Sarı M, Aydın Ş. Correlation between Pulmonary Embolism and Sleep Apnea. *Noro Psikiyatr Ars.* 2023;60(2):143–50.

